

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE VETERINARIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA ANIMAL



TESIS DOCTORAL

**Reducción de las necesidades de isoflurano mediante el empleo de
combinaciones analgésicas e hipnóticas en el caballo**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

María Villalba Orero

Director

Ignacio Álvarez Gómez de Segura

Madrid, 2014

REDUCCIÓN DE LAS NECESIDADES DE ISOFLURANO MEDIANTE
EL EMPLEO DE COMBINACIONES ANALGÉSICAS E HIPNÓTICAS
EN EL CABALLO

Presentada para la obtención del grado de doctor por la

Universidad Complutense de Madrid

María Villalba Orero

Vº Bº Director:

Dr. Ignacio Álvarez Gómez de Segura

Por la presente declaro que esta propuesta es mi propio trabajo y hasta donde yo sé y creo, no contiene material previamente publicado o escrito por otra persona, ni material que de manera substancial haya sido aceptado para el otorgamiento de premios de cualquier otro grado o diploma de la universidad u otro instituto de enseñanza superior, excepto donde se ha hecho reconocimiento debido en el texto.

En Madrid, a 1 de febrero de 2014

Dr. Ignacio Álvarez Gómez de Segura, Profesor Titular del Departamento de Medicina y Cirugía Animal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid.

Certifica:

Que la presente Tesis Doctoral titulada “*Reducción de las necesidades de isoflurano mediante el empleo de combinaciones analgésicas e hipnóticas en el caballo*”, presentada por María Villalba Orero para optar al grado de Doctor en Ciencias Veterinarias, ha sido realizada bajo mi tutela y dirección, autorizándose para presentación ante el tribunal correspondiente.

Y, para que así conste a los efectos oportunos, firma la presente en Madrid, a 1 de febrero de 2014.

Vº Bº Director:

Dr. Ignacio Álvarez Gómez de Segura

**La presente tesis se la dedico a mi familia, por ayudarme a cumplir mis
objetivos como estudiante, como veterinaria y como persona.**

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas, que con su ayuda, han colaborado en la realización del presente trabajo.

Merece especial reconocimiento Dña. Isabel Santiago Llorente, veterinaria PAS del Hospital Clínico Veterinario de la Universidad Complutense de Madrid, por el interés mostrado en el proyecto, por su estrecha colaboración y dedicación, y por su comprensión, paciencia y ánimo durante estos años. Quisiera hacer extensiva mi gratitud a mi director, el Dr. Ignacio Álvarez Gómez de Segura, por aceptarme a realizar esta tesis doctoral, por su orientación, seguimiento y supervisión, pero por encima de todo, por enseñarme. Gracias también a los alumnos internos de anestesia y residentes del Área de Grandes Animales del Hospital Clínico Veterinario de la Universidad Complutense de Madrid, que han participado de forma altruista en los estudios; y a los profesores, por su apoyo, especialmente en los momentos de dificultades, que los hubo. Gracias a Mendi-go, Sport, Yema, Cana, Volvoreta, Romillo, Ulises, Xela, Xchana, Única, Melody y Espeja, los caballos utilizados en la tesis y a los que espero haber tratado con el respeto que todos los animales se merecen.

No puedo olvidar en estos agradecimientos a las personas importantes en mi vida. Mi familia, porque son un ejemplo de trabajo, de esfuerzo y de humildad. Marisa, gracias por tu paciencia y comprensión, por sacrificar tu tiempo por el mío, gracias por estar siempre a mi lado. Isabel, nuevamente te nombro, gracias por tus consejos, sin duda, he ganado una amiga.

A todos, muchas gracias.

**Hermoso es lo que vemos, más hermoso es lo que sabemos,
pero mucho más hermoso es lo que no conocemos.**

Nicolaus Steno

ABREVIATURAS Y SIGLAS

- AINES: antiinflamatorios no esteroideos
- ANOVA: análisis de la varianza
- CAM: concentración alveolar mínima
- CO₂: dióxido de carbono
- de: desviación estándar
- FC: frecuencia cardíaca
- FR: frecuencia respiratoria
- Fe: fracción espirada de anestésico
- g: gramos
- GABA: ácido gamma amino butírico
- h: hora
- IC: infusión continua
- ISO: isoflurano
- iv: intravenoso
- kg: kilogramos
- KG-HAL: ketamina-guaifenesina-halotano
- KG-ISO: ketamina-guaifenesina-isoflurano
- KR-ISO: ketamina-romifidina-isoflurano
- LK: lidocaína-ketamina
- mg: miligramo
- MeKG: medetomidina-ketamina-guaifenesina
- MeKG-SEV: medetomidina-ketamina-guaifenesina-sevoflurano
- MeKMi-SEV: medetomidina-ketamina-midazolam-sevoflurano
- MeL-ISO: medetomidina-lidocaína-isoflurano
- MeLK-ISO: medetomidina-lidocaína-ketamina-isoflurano
- MeP: medetomidina-propofol
- min: minuto
- MoLK: morfina-lidocaína-ketamina
- NMDA: N-metil-D-aspartato
- PAM: presión arterial media
- PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial
- PaO₂: presión parcial de oxígeno en sangre arterial
- PIVA: anestesia intravenosa parcial
- s: segundos
- SNC: sistema nervioso central
- TIVA: anestesia intravenosa total
- UCM: Universidad Complutense de Madrid

TABLA DE CONTENIDO

1 Introducción	19
1.1 Anestesia y anestésicos	21
1.2 Anestesia equina.....	26
2 Justificación, hipótesis y objetivos	49
2.1 Justificación.....	51
2.2 Hipótesis.....	54
2.2 Objetivos	55
3 Material y métodos	57
3.1 Animales.....	59
3.2 Diseño experimental.....	59
3.3 Técnica anestésica	61
3.4 Análisis estadístico	66
Apéndice.....	69
4 Resultados	73
4.1 CAM del isoflurano.....	75
4.2 Parámetros cardiorrespiratorios.....	77
4.3 Calidad de recuperación	80
4.4 Protocolos anestésicos 1 y 2:.....	83
5 Discusión	85
5.1 Disminución de las necesidades de isoflurano	87
5.2 Determinación de la CAM del isoflurano	90
5.3 Cambios en los parámetros cardiovasculares.....	92
5.4 Cambios en la recuperación anestésica	95
5.5 Limitaciones del estudio.....	99
6 Conclusiones	101
7 Resumen extendido	105
8 Extended summary	121
9 Bibliografía	137

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Etapas del procesamiento del dolor y fármacos que lo modulan o bloquean...	24
Tabla 2. Porcentaje máximo de mortalidad y morbilidad descrito en personas, pequeños animales y caballos.....	27
Tabla 3. Listado de combinaciones de fármacos utilizados como PIVA en los caballos por orden cronológico.....	47
Tabla 4. Descripción de la escala cuantitativa utilizada para valorar la recuperación. ..	70
Tabla 5. Escala descriptiva utilizada.	71
Tabla 6. Escala utilizada para describir el grado de ataxia.....	71
Tabla 7. CAM del isoflurano obtenidos en cada animal en el protocolo 1.	75
Tabla 8. CAM del isoflurano obtenidos en cada animal en el protocolo 2.	76
Tabla 9. Parámetros cardiovasculares obtenidos en el protocolo 1 para los grupos CTL, LK y MoLK	78
Tabla 10. Parámetros cardiovasculares obtenidos en el protocolo 2 para los grupos CTL y MeP	79
Tabla 11. Datos obtenidos en la recuperación anestésica del protocolo 1 para los grupos CTL, LK y MoLK.	81
Tabla 12. Datos obtenidos en la recuperación anestésica del protocolo 2 para los grupos CTL y MeP.	82
Tabla 13. Reducción de la CAM del isoflurano, incremento en la PAM y variación en la calidad de recuperación con respecto a cada grupo CTL de cada uno de los 3 grupos experimentales.	83

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de la anestesia equilibrada.	23
Figura 2. Vías de transmisión del dolor.....	24
Figura 3. Causas de mortalidad perianestésica en los caballos.	27
Figura 4. Descripción del método utilizado para determinar la CAM.	69
Figura 5. CAM del isoflurano obtenida para los grupos CTL, LK y MoLK	75
Figura 6. CAM del isoflurano obtenida para los grupos CTL y MeP	76
Figura 7. Puntuación total obtenida en la escala cuantitativa-descriptiva utilizada en cada caballo con cada uno de los tratamientos	80
Figura 8. Puntuación total obtenida en la escala cuantitativa-descriptiva utilizada para cada caballo con cada uno de los tratamientos	82
Figura 9. CAM del isoflurano obtenida para los grupos LK, MoLK y MeP.....	83

1

INTRODUCCIÓN

1.1 ANESTESIA Y ANESTÉSICOS

Etimológicamente, la palabra anestesia, del griego ἀναισθησία, significa ausencia general o parcial de sensibilidad, y se puede definir como un estado, transitorio y reversible, de depresión del sistema nervioso central (SNC), inducido por fármacos y caracterizado por pérdida de consciencia, percepción, motilidad y reflejos, manteniendo un equilibrio en las constantes vitales (Hall y Clarke, 1991a). Según la vía de administración empleada los procedimientos de anestesia general se clasifican en dos grupos: anestesia inhalatoria e inyectable. La anestesia inhalatoria fue la primera utilizada, tanto en medicina humana como veterinaria, pero el hecho de carecer de aparatos para monitorizar la concentración anestésica inspirada y espirada por el paciente, promovió rápidamente el desarrollo de fármacos inyectables de dosificación precisa (Hall, et al., 2001). Los agentes inyectables tuvieron gran aceptación y uso durante décadas, hasta que el desarrollo de vaporizadores precisos confirió mayor aceptación a la anestesia inhalatoria (Gilsanz, 1993). Actualmente, ambas técnicas están extendidas y cada una presenta tanto ventajas como inconvenientes.

Los agentes intravenosos poseen buenas cualidades hipnóticas, mantienen parámetros cardiovasculares adecuados y pueden aportar un efecto analgésico notable (Muir, et al., 1977). A excepción del propofol, que no se acumula o no lo hace de forma clínicamente relevante, la mayoría de los fármacos utilizados tienen un efecto acumulativo en el organismo, por lo que su empleo no es aconsejable en procedimientos de larga duración (Kaka, et al., 1979; Greene, et al., 1986; Taylor y Luna, 1995). Sin embargo, el propofol no presenta acción analgésica, por lo que para obtener un plano quirúrgico se necesitan dosis muy elevadas, que producen una mayor depresión de la función respiratoria (Davis y Cook, 1986).

Los agentes inhalatorios permiten una monitorización adecuada del plano anestésico y no presentan elevada acumulación en el organismo, por lo que son los de elección en cirugías de larga duración. Sin embargo, producen depresión cardiorrespiratoria dosis-dependiente y no poseen efecto analgésico. Debido a esto, para alcanzar un plano quirúrgico, deben administrarse dosis elevadas que acentúan sus efectos adversos (Eger, 1995). El agente inhalatorio debe alcanzar el cerebro para producir su acción anestésica. En una situación estable, tras un periodo de 30 minutos, la concentración alveolar tiene estrecha relación con la concentración sanguínea cerebral. Por tanto, conociendo la concentración de anestésico que se elimina por la respiración (fracción espirada de anestésico, F_E), podemos conocer de forma precisa la concentración que hay a nivel central y tener así monitorizada la profundidad anestésica (Campagna, et al., 2003).

Para medir las necesidades de anestésico inhalatorio se utiliza la CAM, que se define como la concentración alveolar mínima de anestésico necesaria a 1 atmósfera de presión para prevenir el movimiento brusco e intencionado del 50% de la población frente a un estímulo nociceptivo estandarizado y que requiere un periodo de equilibrado (Eger, et al., 1965b). Este parámetro se ha utilizado desde su definición como una medida estándar que caracteriza la potencia del anestésico inhalado, y es específico de cada especie, si bien pueden existir pequeñas variaciones individuales debido a las diferencias en la sensibilidad al agente inhalatorio (Sooner, 2002). Asimismo, hay otros factores que pueden alterar la CAM como por ejemplo la edad, cambios en la temperatura corporal y en la presión arterial, estados de hipoxia y anemia o alteraciones electrolíticas (Eger, et al., 1965b). Los estudios que determinan la CAM de un agente inhalatorio tienen, por tanto, que tratar de homogeneizar la población y controlar las diferentes situaciones clínicas que puedan afectar a la medición.

1.1.1. Anestesia general equilibrada

La utilización de un solo agente anestésico para alcanzar un plano quirúrgico adecuado requiere dosis altas del fármaco, con el inconveniente de que llegan a producir depresión severa de los sistemas circulatorio, respiratorio y nervioso. La asociación de fármacos con diferente acción anestésica, denominada anestesia equilibrada –también anestesia balanceada, del inglés *balanced*–, permite disminuir la dosis de cada uno de ellos, minimizando los efectos adversos en el paciente. Las primeras citas del uso de esta técnica son de medicina humana, cuando se comenzaron a utilizar anestésicos locales, barbitúricos y opiáceos junto con agentes volátiles inhalados, para aportar analgesia (Lundy, 1931). Actualmente, además de emplear una combinación de hipnóticos (inhalatorios, intravenosos o ambos), se coadministran relajantes musculares y uno o varios analgésicos (Figura 1). La administración de analgésicos permite disminuir o eliminar el dolor durante el procedimiento quirúrgico, lo que a su vez permite reducir la dosis requerida de anestésico intravenoso o inhalatorio.

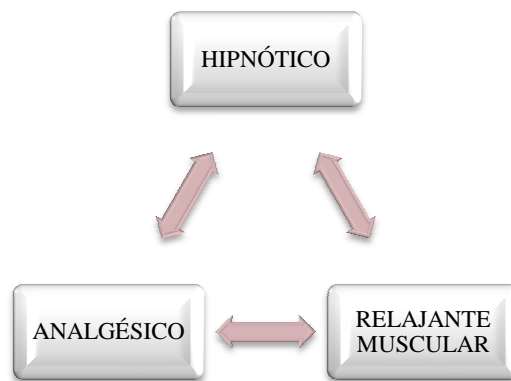


Figura 1. Esquema de la anestesia equilibrada.

La analgesia polimodal implica la combinación de analgésicos (tabla 1) que actúen en diferentes vías de transmisión del dolor (Figura 2), para que aporten un efecto aditivo o

sinérgico; esto permite disminuir en mayor proporción la dosis empleada, tanto de fármacos hipnóticos como de los propios analgésicos.

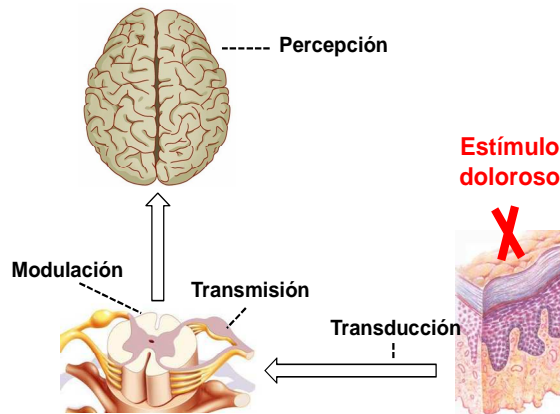


Figura 2. Vías de transmisión del dolor.

Tabla 1. Etapas del procesamiento del dolor y fármacos que lo modulan o bloquean.

ETAPA	DEFINICIÓN	FÁRMACOS
TRANSDUCCIÓN	Transformación del estímulo nociceptivo en estímulo eléctrico	<ul style="list-style-type: none"> • Anestésicos locales • AINES
TRANSMISIÓN	Propagación del estímulo nociceptivo hasta los niveles sensoriales del SNC	<ul style="list-style-type: none"> • Anestésicos locales
MODULACIÓN	Capacidad de los sistemas endógenos de modificar la transmisión del impulso nervioso nociceptivo	<ul style="list-style-type: none"> • Anestésicos locales • Agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 • NMDA
PERCEPCIÓN	Proceso final que crea la experiencia subjetiva denominada dolor	<ul style="list-style-type: none"> • Opioides • Agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 • NMDA

Anestesia intravenosa total:

La anestesia intravenosa total o TIVA –en inglés *total intravenous anesthesia*– se define como una técnica de anestesia general que utiliza una combinación de anestésicos y/o analgésicos, administrados únicamente por vía endovenosa, en ausencia de agentes halogenados o de óxido nitroso (Campbel, et al., 2001).

Anestesia intravenosa parcial:

La anestesia intravenosa parcial o PIVA –en inglés *partial intravenous anesthesia*– consiste en la administración de agentes hipnóticos intravenosos y/o analgésicos durante la anestesia inhalatoria. Los fármacos más utilizados para reducir las necesidades del agente inhalatorio son los AINES, opioides, anestésicos locales y anestésicos intravenosos, a menores dosis de las habituales.

1.2 ANESTESIA EQUINA

La mortalidad y morbilidad anestésica en los caballos es considerablemente mayor que en las personas y que en otras especies domésticas más comunes como perros y gatos (Tabla 2) y prácticamente no se ha reducido en los últimos años (Tevik, 1983; Young y Taylor, 1993; Mee, et al., 1998; Brodbelt, et al., 2008; Valverde, 2013). Las causas principales que influyen en el aumento del riesgo perianestésico son la hipotensión y la hipoventilación durante el procedimiento, así como otros problemas asociados al periodo de recuperación anestésica (Young y Taylor, 1993; Johnston, et al., 2002). Las complicaciones que aumentan la mortalidad equina durante la anestesia, tanto en individuos sanos como en críticos, son la aparición de hipoxia, arritmias, hemorragias, shock y otros problemas cardiovasculares, fracturas durante el periodo de recuperación y miopatías severas postanestésicas (Figura 3) (Young y Taylor, 1993; Mee, et al., 1998; Johnston, et al., 2002; Bidwell, et al., 2007). La causa más común de morbilidad anestésica en los caballos es la miopatía, producida por una mala perfusión muscular como consecuencia de la hipotensión (Johnson, et al., 1978; Young y Taylor, 1993; Franci, et al., 2006). Existen otros factores como el estado físico, raza, edad, duración de la anestesia, fármacos empleados, asistencia al caballo en la recuperación o presencia de dolor, que influyen en la mortalidad asociada a la anestesia y en la aparición de problemas postanestésicos (Young y Taylor, 1993; Johnston, et al., 2002).

En cualquier caso, las estadísticas sobre mortalidad y morbilidad varían mucho en la especie equina, en función de los diferentes estudios realizados y en función de si se incluyen o no anestesia de pacientes en estado crítico, por lo que los datos descritos en los artículos presentan una variación relativamente alta (Senior, 2013).

Tabla 2. Porcentaje máximo de mortalidad y morbilidad descrito en personas, pequeños animales y caballos.

	Humanos	Pequeños animales	Equinos
Mortalidad	0,1%	0,18 %	10%
Morbilidad	4,1%	2-10%	13,7%

Datos obtenidos de Young y Taylor (1993), Gaynor, et al. (1999), Johnston, et al. (2002) y Arbous, et al. (2005).

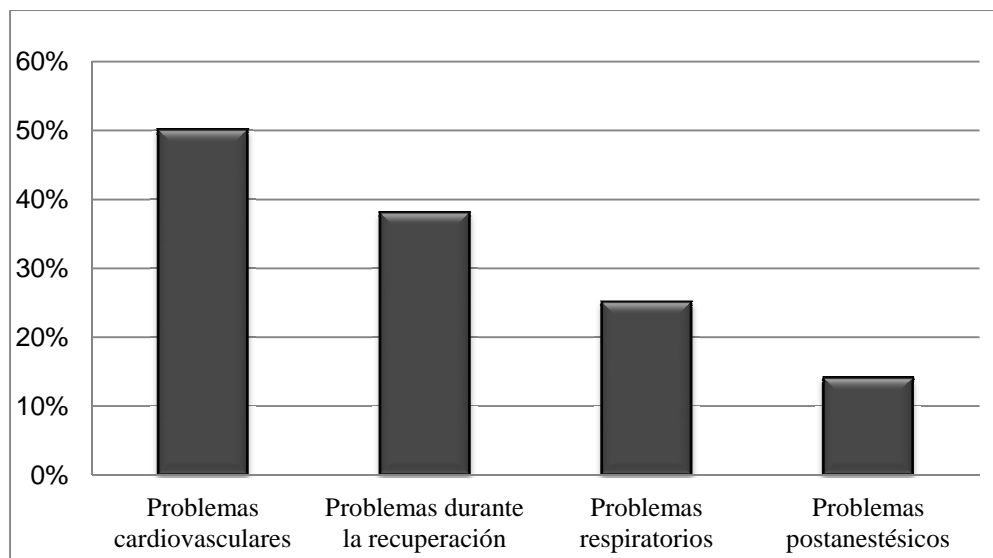


Figura 3. Causas de mortalidad perianestésica en los caballos.

1.2.1 Anestesia y anestésicos en los caballos

La anestesia en los caballos, al igual que en el resto de las especies, se puede conseguir empleando tanto agentes intravenosos como inhalatorios. La anestesia intravenosa se utiliza principalmente en procedimientos menores y en técnicas de campo (Campbel, et al., 2001). La ketamina, un antagonista no competitivo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) que actúa como agente disociativo y que presenta buena acción analgésica sin alterar de forma significativa los parámetros cardiovasculares (Muir, et al. 1977; Muir y

Sams 1992), es uno de los fármacos más utilizados pero al acumularse en el organismo produce malas recuperaciones, por lo que en esta especie no está indicado cuando los procedimientos superan los 60 minutos (Kaka, et al., 1979; Greene, et al., 1986; Taylor y Luna, 1995). A su vez el propofol es un agente hipnótico intravenoso no-barbitúrico que produce un estado de depresión del SNC mediado por el receptor GABA (White, 1997). A diferencia de la ketamina, presenta propiedades farmacocinéticas muy rápidas y no produce metabolitos activos, de modo que no se acumula en el organismo (Nolan, et al., 1996). Esto hace que pueda ser utilizado para anestias de larga duración (Bettschart- Wolfensberger, et al., 2001a). Además, al metabolizarse rápidamente, su efecto no se mantiene en el periodo postanestésico, por lo que las recuperaciones son suaves (Mama, et al., 1995; Mama, et al., 1996). Los principales inconvenientes del propofol son la disminución de la presión arterial de forma dosis-dependiente, el gasto cardiaco, el volumen corriente, la frecuencia respiratoria y la respuesta al CO₂ (Goddchild y Serrano, 1989). Como se ha señalado anteriormente, este anestésico no posee acción analgésica y las dosis requeridas en los procedimientos quirúrgicos y dolorosos son elevadas, lo que acentúa sus efectos adversos (White, 1997). Por ello, si se utiliza como único agente hipnótico en los caballos, no produce una anestesia satisfactoria, apareciendo hipoxemia e hipercapnia (Mama, et al., 1995; Bettschart-Wolfensberger, et al., 2001b).

La anestesia inhalatoria es la que se utiliza en la especie equina de forma rutinaria en procedimientos quirúrgicos, fundamentalmente en aquellos de larga duración en los que no está recomendado el uso de fármacos hipnóticos intravenosos (Sttefey, et al., 1977). El isoflurano es uno de los agentes volátiles más empleados y, al igual que en otras especies, la dosis necesaria para mantener un plano quirúrgico produce depresión cardio-respiratoria, hipoventilación e hipotensión dosis-dependiente, mediada por la disminu-

ción de las resistencias vasculares sistémicas y por la aparición de hipercapnia e hipoxemia (Steffey y Howland, 1980; Grosenbaugh y Muir, 1998). Como ya se ha descrito, estos efectos adversos están relacionados con el aumento de la mortalidad y la morbilidad anestésica en los caballos (Johnston, et al., 2002; Franci, et al., 2006). Para evitar estos problemas durante la anestesia inhalatoria, es habitual utilizar técnicas de ventilación mecánica y administrar inotropos positivos como la dobutamina. Sin embargo, en los pacientes críticos y comprometidos, estas medidas no son siempre suficientes para controlar la disminución de la presión arterial y, aunque la ventilación asistida evita la hipoventilación, agrava la propia hipotensión (Grosenbaugh y Muir, 1998).

Esta mayor mortalidad y morbilidad en la especie equina, asociadas tanto al uso de anestésicos intravenosos como inhalatorios, sugiere la necesidad de desarrollar técnicas anestésicas que disminuyan el riesgo. De hecho, los trabajos de anestesia equilibrada, que estudian las combinaciones de diferentes anestésicos y coadyuvantes anestésicos, han tenido un auge importante en los últimos años (Muir y Yamashita, 2000; Bettschart-Wolfensberger y Larenza, 2007; Valverde, 2013).

1.2.2 Anestesia general equilibrada en los caballos

Anestesia total intravenosa (TIVA)

Las combinaciones de los fármacos agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 con ketamina y relajantes musculares se utilizan desde hace más de 25 años es conocida como TIVA (Valverde, 2013); una de las más empleadas el “triple goteo”, que se obtiene combinando xilacina con ketamina y guaifenesina. También se han descrito combinaciones de otros fármacos como xilacina-ketamina-midazolam o medetomidina-

ketamina-midazolam, que pueden utilizarse como una TIVA en caballos (Yamashita, et al., 2007; Hubbell, et al., 2012). En general, estas fórmulas mantienen los parámetros cardiovasculares en el rango clínico y son poco adecuadas para procedimientos de duración prolongada porque no evitan los efectos secundarios producidos por la acumulación de la ketamina en el organismo (Greene, et al., 1986; Taylor y Luna, 1995). La asociación de propofol con otros hipnóticos o analgésicos también se puede utilizar como TIVA y aporta una función cardiovascular apropiada, incluso en procedimientos largos (Bettschart- Wolfensberger, et al., 2001a). Si bien el uso de propofol combinado con otros fármacos como la ketamina o ketamina-medetomidina permite disminuir la dosis de infusión, no consigue evitar los problemas asociados a la depresión respiratoria, de forma que los animales requieren igualmente ventilación mecánica (Bettschart-Wolfensberger, et al., 2001a; Bettschart-Wolfensberger, et al., 2001b; Bettschart-Wolffensberger, et al., 2002; Umar, et al., 2006). Además, la mayoría de las técnicas descritas que emplean el propofol como TIVA utilizan como coadyuvante la ketamina, por lo que tampoco desaparecen por completo los efectos derivados de la acumulación de este fármaco en el organismo (Greene, et al., 1986; Taylor y Luna, 1995).

Anestesia parcial intravenosa (PIVA)

La asociación de anestésicos inhalatorios con hipnóticos, analgésicos o con ambos, permite disminuir la dosis necesaria del agente inhalatorio, es decir, reduce su CAM. Como ya se ha mencionado, el objetivo de esta técnica es obtener mejor analgesia intraoperatoria, menor depresión cardiorrespiratoria y mejor calidad de recuperación, con el fin de minimizar la mortalidad y morbilidad perianestésica descrita. La PIVA mejora los parámetros cardiorrespiratorios debido, en parte, a la disminución de la cantidad del agente inhalatorio utilizado y que se asocia a hipotensión (Steffey y Howland, 1988) y, en parte, al efecto simpaticomimético o hipertensor de los propios fármacos asociados

(Valverde, 2013). Si bien es cierto que, como la mayoría de los estudios que describen diferentes técnicas PIVA utilizan ventilación mecánica, el efecto real sobre la función respiratoria aún se desconoce (Valverde, 2013). En general, las combinaciones utilizadas para TIVA o para producir sedación en estación, pueden también utilizarse como coadyuvantes para PIVA (Valverde, 2013).

A continuación se citan y se describen brevemente los fármacos más utilizados en PIVA en caballos:

- Los **anestésicos locales** previenen o disminuyen el dolor por medio de la interrupción de la conducción nerviosa del mismo, por lo que son fármacos muy utilizados durante las cirugías.

La lidocaína es un anestésico local y, administrado en IC, tiene efectos analgésicos y antiinflamatorios —entre otros muchos—, porque bloquea los canales de sodio periféricos y centrales. Esto desencadena los siguientes procesos: desensibiliza las terminaciones nerviosas y aumenta la liberación de acetilcolina (lo que hace que se estimulen las vías descendentes inhibitorias del dolor); reduce la producción de amino-ácidos excitatorios y de tromboxano A₂; inhibe los receptores NMDA (lo que atenúa la respuesta a las citoquinas endoteliales y vasculares); y promueve la liberación de opioides endógenos (Lauretti, 2008; Doherty y Seddighi, 2010). El empleo de lidocaína durante la anestesia permite además reducir las necesidades del fármaco inhalatorio.

La administración de un bolo de 2,5 seguido de una IC de 3 mg/kg/h iv o de uno de 5 mg/kg iv seguido de una IC de 6 mg/kg/h iv, disminuye la CAM del halotano en los ponies de forma dosis-dependiente, pudiendo alcanzarse una reducción

máxima del 70%; aunque las dosis máximas alcanzan concentraciones plasmáticas que pueden producir efectos adversos (Doherty y Frazier, 1998). En los caballos, la administración de una IC a una dosis similar a la dosis baja utilizada por Doherty, et al. (1998), reduce las necesidades de isoflurano un 25% y las de sevoflurano un 26% (Dzikiti, et al., 2003; Rezende, et al., 2011; Schuhbeck, et al., 2012), manteniendo la función cardiovascular estable. Sin embargo, la calidad de la recuperación anestésica disminuye debido a que aumenta considerablemente el grado de ataxia durante este periodo (Valverde, et al., 2005; Ringer, et al., 2007; Schuhbeck, et al., 2012). Además, la administración iv de este anestésico local a dosis elevadas puede presentar efectos hipotensores y de toxicidad del SNC (convulsión, coma y apnea) por lo que cuando se va a utilizar en IC durante la anestesia inhalatoria se recomienda administrar el bolo inicial durante 10 a 15 minutos (Doherty y Frazier, 1998; Dzikiti, et al., 2003).

- Los **agentes disociativos** producen un estado cataléptico, de forma que pueden utilizarse como hipnóticos y asociarse a otros anestésicos para reducir la CAM.

La ketamina es un fármaco disociativo y, administrada a dosis anestésicas y subanestésicas, posee además propiedades analgésicas. Dichas propiedades se deben al bloqueo de los receptores NMDA y a la actuación sobre receptores nicotínicos y opioides, todos ellos involucrados en la transmisión nociceptiva (González de Mejía, 2005). En general, las dosis de ketamina utilizadas como parte de una PIVA son las subanestésicas, ya que mantienen su efecto analgésico pero al mismo tiempo evitan los efectos adversos –como espasmos musculares, temores y convulsiones– que aparecen cuando se emplean dosis elevadas. La administración de este fármaco en IC reduce la CAM del halotano en los caballos de

forma dosis-dependiente entre un 15% y 37% y puesto que tiene un efecto simpaticomimético que implica un aumento de la FC, PAM y del gasto cardiaco, mantiene los parámetros cardiovasculares en un rango clínico aceptable (Wright, 1982). No obstante, este fármaco empeora la calidad de la recuperación debido a la aparición de ataxia y excitación, aumentando el riesgo de accidentes durante este periodo (Muir y Sams, 1992).

- Los **agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2** son potentes analgésicos y sedantes, y pueden reducir las necesidades de anestésico inhalatorio (Steffey y Pascoe, 1991). De forma general, el empleo de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 en IC disminuye la frecuencia cardiaca, aumenta la resistencia vascular periférica y produce hipertensión arterial transitoria (Yamashita, et al., 2000; Ringer, et al., 2007). Asimismo, se asocia a recuperaciones de buena calidad porque retrasan los intentos del caballo para posicionarse en estación (Santos, et al., 2003; Ringer, et al., 2007; Valverde, et al., 2010; Schauvliege, et al., 2011; Marcilla, et al., 2012).

La xilacina, administrada en forma de dosis única a 0,5 o 1,0 mg/kg iv, reduce la CAM del halotano y del isoflurano de forma dosis-dependiente entre un 20% y un 35% (Steffey, et al., 2000; Bennett, et al., 2004).

La IC de romifidina a 0,3 µg/kg/min iv disminuye alrededor de un 30% la cantidad de isoflurano requerida para mantener un plano quirúrgico en caballos (Kuhn, et al., 2004).

La detomidina también se ha utilizado en la anestesia equina como parte de una PIVA y reduce un 33% la CAM del halotano cuando se administra a 11 µg/kg/h iv (Dunlop, et al., 1991). Este efecto no se aprecia cuando se administra a una

dosis menor (5 µg/kg/h iv), en procedimientos con isoflurano como agente inhalatorio y que no superan los 90 minutos de duración (Schauvliege, et al., 2011).

La medetomidina es un fármaco agonista de los receptores adrenérgicos alfa-2 con mucha afinidad, lo que hace que sus efectos sedantes y analgésicos sean muy potentes (England y Clarke, 1996) y similares a los inducidos por los receptores opiáceos tipo µ (Virtanen, et al, 1988). Administrada en IC a 3,5 µg/kg/h iv, reduce la CAM del isoflurano y del desflurano un 20% y un 28%, respectivamente (Neges, et al., 2003; Bettschart-Wolfensberger, et al., 2001).

La dexmedetomidina es el d-enantiómero de la medetomidina y es el que presenta mayor afinidad por los receptores adrenérgicos alfa-2 y, por tanto, el fármaco de este grupo con mayor efecto analgésico (Mato, et al., 2002). El empleo de dexmedetomidina en IC en un grupo experimental de caballos redujo la CAM del sevoflurano un 53% (Gozalo-Marcilla, et al., 2013a).

- Los **opioides** han tenido un uso controvertido en la especie equina debido a que se observaron efectos excitatorios e impredecibles en animales conscientes en los que no existía dolor, así como aumento de la CAM en los animales anestesiados (Figueiredo, et al., 2012; Steffey, et al., 2003). Si bien es cierto que estudios recientes han asociado estos efectos a la administración de estos fármacos a dosis demasiado elevadas para esta especie (Clark, et al., 2005).

El butorfanol es un opioide agonista-antagonista (Yaksh, 1997) y su administración en un bolo de 22, 44 ó 50 µg/kg iv alteró de forma impredecible la CAM del halotano, sin obtener una reducción satisfactoria de la misma (Matthews y Lindsay, 1990; Doherty, et al., 1997). Su empleo en IC intravenosa durante

anestesia con isoflurano y medetomidina tampoco disminuyó el requerimiento de isoflurano (Bettschart-Wolfensberger, et al. 2011).

La morfina es un opioide agonista puro, que actúa interaccionando con los receptores tipo μ localizados en el sistema nervioso central y en los tejidos periféricos (Yaksh, 1997). Debido a su gran potencia analgésica y a la poca alteración miocárdica que produce, ha sido muy empleada en anestesia humana y en determinadas especies domésticas, permitiendo disminuir de forma considerable las dosis del agente inhalatorio (Saidman y Eger, 1964). En caballos, se limitó su utilización debido a que varios estudios asociaron su administración a la aparición de efectos adversos como excitación y euforia, alteración en el comportamiento, cólico, colapso, temblores, sudoración, recuperaciones anestésicas peligrosas, depresión respiratoria, así como efectos hemodinámicos inconstantes (Muir, et al., 1978; Combie, et al., 1979; Kalpravidh, et al., 1984; Brunson y Majors, 1987; Steffey, et al., 2003; Senior, et al. 2004). Sin embargo, recientemente se ha descrito que la morfina administrada a dosis más bajas en animales conscientes y sin dolor, presenta un efecto mínimo sobre el comportamiento (Figueiredo, et al., 2012) y que en los animales anestesiados durante procedimientos quirúrgicos no aumenta el riesgo de problemas perioperatorios, no afecta a los parámetros cardiorrespiratorios y, aunque no disminuye la CAM de forma relevante (Steffey, et al., 2003; Cozalo-Marcilla, et al. 2013b), mejora la recuperación anestésica (Mircica, et al., 2003; Clark, et al., 2005; Love, et al., 2006; Clark, et al. 2008; Chesnel y Clutton, 2013).

- Las **benzodiacepinas** son un grupo de fármacos que deprimen el SNC y producen sedación, amnesia, hipnosis y relajación muscular, entre otros. Actúan inter-

accionando con los receptores GABA y potenciando la unión del GABA (neurotransmisor inhibitor) al propio receptor, estimulando una respuesta neuronal inhibitoria en el SNC. Como producen buena relajación muscular, se utilizan en los protocolos de inducción anestésica para contrarrestar el aumento de la rigidez muscular que produce la ketamina, pero esto a su vez presenta el inconveniente de que esta propiedad aumenta el grado de ataxia, afectando negativamente a la recuperación. Por esta razón, se recomienda usar una dosis baja cuando se administra durante la anestesia inhalatoria en caballos. De hecho, su administración en protocolos anestésicos es más habitual en potros, donde el manejo de la recuperación es más sencillo (Valverde, et al., 2013).

El empleo de diazepam como coadyuvante en PIVA se ha estudiado en ponies, donde se observó una reducción de un 29% de las necesidades del halotano (Matthews, et al., 1990). Por su parte, el midazolam se ha utilizado como sustituto de la guaifenesina en protocolos PIVA combinado con otros fármacos, presentando ambos fármacos un grado similar de relajación muscular (Kushiro, et al., 2005), si bien su efecto sobre la CAM aún no se ha determinado.

- La **guaifenesina**, también denominada gliceril-guayacol éter, es un relajante muscular potente y en los caballos es muy utilizado en TIVA asociado a agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 y a ketamina, pues contrarresta bien el aumento del tono muscular que produce la propia ketamina. Algunos de los efectos negativos de la guaifenesina son hemolisis, trombosis, tromboflebitis, disminución del gasto cardiaco, disminución de la presión arterial, disminución de la PaO₂ y aumento de la FC; y además se acumula en el organismo cuando es utilizado a dosis elevadas (Hubbell, et al., 1980). Este fármaco también se ha

empleado en los caballos en protocolos PIVA, aunque, como ocurre con las benzodiacepinas, al ser un relajante muscular potente se deben utilizar dosis bajas cuando se combina con anestésicos inhalatorios para evitar así el aumento de ataxia durante la recuperación y reducir así el riesgo de accidentes. (Valverde, et al., 2013). No se ha determinado el efecto que la administración de la guaifenesina puede ejercer sobre la CAM, aunque sí se ha utilizado combinado con ketamina-medetomidina-sevoflurano y con ketamina-isoflurano, disminuyendo el requerimiento del anestésico inhalatorio entre un 38% y un 50% en la primera combinación, y un 25% en la segunda (Yamashita, et al., 2000; Nannarone y Spadavecchia, 2012).

A continuación se presenta un breve repaso de las principales combinaciones de fármacos utilizadas como PIVA en caballos descritas en estudios realizados por otros autores:

➤ **Medetomidina-ketamina-guaifenesina-sevoflurano (MeKG-SEV):**

Según Yamashita, et al. (2000), el empleo conjunto de MeKG en caballos sometidos a una cirugía experimental de trasposición de la carótida derecha redujo la dosis necesaria de anestésico inhalatorio para mantener un plano quirúrgico adecuado aproximadamente un 50%. Estos autores indican además que, sin necesidad de administrar dobutamina, esta combinación permitió mantener unos parámetros cardiovasculares estables con una PAM mayor que el grupo en el que se anestesió únicamente con sevoflurano. Este estudio evaluó únicamente los tiempos anestésicos, pero no la calidad de la recuperación anestésica entre los grupos, si bien señalan que todas las recuperaciones observadas transcurrieron sin incidentes.

Fármaco	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de infusión (mg/kg/h)
Medetomidina	0,005	0,00125
Ketamina	2,5	1,0
Guaifenesina	Ninguna	25

Posteriormente Yamashita, et al. (2002) describieron que la combinación anterior a dosis parecidas en caballos sometidos a cirugías programadas, disminuyó la CAM del sevoflurano un 38% (4 artroscopias, 3 cirugías de garganta, 1 neurectomía, 1 desmotomía y 1 cirugía de tejidos blandos en cada grupo). La PAM no se modificó entre los grupos del estudio, sin embargo los caballos que recibieron dicha combinación requirieron menor aporte de dobutamina, hecho atribuido al requerimiento de una dosis también menor del anestésico inhalatorio. La calidad de la recuperación anestésica en relatada por los autores tampoco fue diferente entre los dos grupos. Probablemente, el efecto positivo sobre la recuperación que la medetomidina pudo haber aportado a la combinación descrita, quedó contrarrestado por el efecto negativo que se asocia a la administración de ketamina y guaifenesina en IC durante la anestesia. En este trabajo se administraron dosis de 0,5 mg/kg de tiopental sódico a demanda para evitar movimientos voluntarios del caballo durante el procedimiento.

Fármaco	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de infusión (mg/kg/h)
Medetomidina	Ninguna	0,00122
Ketamina	2,2	1,0
Guaifenesina	Ninguna	25

➤ **Ketamina-guaifenesina-halotano (KG-HAL):**

Spadavecchia, et al. (2002) describieron la coadministración de ketamina y guaifenesina en IC en los caballos anestesiados con halotano durante cirugías programadas y urgentes (Grupo HG-HAL: 1 castración, 2 cirugías maxilofaciales, 8 musculoesqueléticas, 2 laparotomías de urgencia y 1 cirugía corneal; grupo HAL: 9 musculoesqueléticas, 1 castración, 1 cirugía maxilofacial y 2 laparotomías de urgencia). Dicha coadministración redujo las necesidades del anestésico inhalatorio hasta un 50% con respecto a los caballos que únicamente recibieron halotano. Los parámetros cardiovasculares no difirieron entre los grupos, pero la dosis de dobutamina utilizada en los animales que recibieron los fármacos en IC fue menor, sugiriendo que la combinación permite una mayor estabilidad cardiovascular. El empleo de KG-HAL no mejoró la recuperación anestésica, aunque todas las recuperaciones observadas fueron de calidad aceptable. En este estudio se administraron metadona en la premedicación y dosis adicionales de ketamina de 0,2 mg/kg durante el procedimiento siempre que el plano anestésico era demasiado ligero o si aumentaba bruscamente la FC o la PAM.

Fármaco	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de infusión (mg/kg/h)
Ketamina	2,2	2,4 reducida a 0,9
Guaifenesina	60	60 - 30

➤ **Medetomidina-ketamina-midazolam-sevoflurano (MeKMi-SEV):**

Según kushiro, et al. (2005), la administración conjunta de estos tres fármacos

en los caballos sometidos a una cirugía experimental en la carótida derecha permitió mantener un plano anestésico adecuado con una Fe de sevoflurano un 40% menor que la Fe descrita, con el objetivo de mantener un plano quirúrgico en los caballos anestesiados exclusivamente con sevoflurano (1,5 x CAM). La presión arterial observada en este estudio se mantuvo en un rango clínico aceptable de modo que la PAM no descendió en ningún caballo de 70 mmHg. No se determinó la calidad de la recuperación anestésica, pero los autores la describen sin incidentes ni excitación marcada, destacando únicamente un grado ligero de ataxia que persistió durante unos 10 o 20 minutos. Este efecto se asoció a la administración de midazolam, recomendando que cuando se utilice esta combinación de fármacos se asista la recuperación con cuerdas atadas a la cabeza y cola.

Fármaco	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de infusión (mg/kg/h)
Midazolam	0,04	0,02
Ketamina	2,5	1
Medetomidina	0,005	0,00125

➤ Lidocaína-ketamina-isoflurano (LK-ISO):

Según Enderle, et al. (2008), la coadministración de ambos fármacos en IC iv durante las cirugías programadas con una duración máxima de dos horas redujo el requerimiento anestésico de isoflurano aproximadamente un 38%, comparado con los caballos en los que sólo se administró el agente inhalatorio durante procedimientos quirúrgicos similares (grupo ISO: 14 cirugías ortopédicas, 2 laparotomías, 2 castraciones, 2 cirugías tejidos blandos; grupo LK-ISO: 13 cirugías or-

topédicas, 2 laparotomías, 2 castraciones, 3 cirugías tejidos blandos). La asociación de estos dos fármacos, mejoró además la función cardiovascular, lo que se relacionó con la disminución de la dosis de isoflurano utilizada. Sin embargo, pese a utilizar lidocaína y ketamina, la calidad de la recuperación anestésica, no empeoró estadísticamente, si bien la IC de ambos fármacos produjo peores recuperaciones. Estos autores, además de administrar romifidina a una dosis de 10 µg/kg para mejorar la recuperación anestésica 50 minutos antes del final del procedimiento, redujeron la dosis de la infusión deteniéndola por completo 10 minutos antes del final de la intervención para minimizar los problemas que ambos fármacos producen sobre la recuperación, ocultando posibles diferencias. Durante el procedimiento anestésico también se utilizaron fármacos como el tiopental a 0,5 mg/kg y la metadona a 0,05 mg/kg, lo que pudo influir en la reducción de la CAM determinada.

Fármaco	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de infusión (mg/kg/h)
Lidocaína	1,5	2,4
Ketamina	3,0	3,6

➤ **Medetomidina-lidocaína-isoflurano (MeL-ISO):**

En los caballos, según Valverde, et al. (2010), la adición de medetomidina a la IC de lidocaína durante la anestesia con isoflurano en cirugías únicamente ortopédicas elevó la PAM y mejoró la recuperación anestésica. Sin embargo, en este estudio las dosis de isoflurano establecidas fueron similares para ambos

grupos y no determinaron posibles diferencias en la reducción de la CAM. Por tanto, el efecto positivo observado en la PAM y la calidad de recuperación se atribuyó directamente al efecto hipertensor de la medetomidina cuando se administra en IC durante la anestesia y a su contribución a prolongar los intentos del caballo en posicionarse en estación, dando tiempo a eliminar por completo los anestésicos. Además, para disminuir la ataxia durante la recuperación se detuvo la IC de lidocaína y la administración de isoflurano 30 minutos antes de terminar el procedimiento quirúrgico en ambos grupos (medetomidina-lidocaína-isoflurano y lidocaína-isoflurano), manteniendo un plano anestésico adecuado a través del aporte de dosis adicionales de xilacina-ketamina a demanda. Este hecho, además de dificultar el manejo final de la anestesia en situaciones de clínica, limita considerablemente el estudio del efecto propio de la lidocaína y medetomidina sobre la fase de la recuperación anestésica.

Fármaco	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de infusión (mg/kg/h)
Lidocaína	2,0	3,0
Medetomidina	Ninguna	0,003

➤ **Medetomidina-lidocaína-ketamina-isoflurano (MeLK-ISO):**

El estudio realizado por Kempchen, et al., (2012) analiza la adición de medetomidina a la IC de lidocaína-ketamina en caballos anestesiados con isoflurano (grupo MeLK-ISO) durante las cirugías programadas y de unos 70 minutos de duración (5 cirugías ortopédicas, 2 laparotomías, 8 castraciones y 5 cirugías de

tejidos blandos). En este caso dicha adición disminuyó la Fe del isoflurano necesaria para mantener al animal en un plano anestésico quirúrgico alrededor de un 35%, a la vez que la dosis de dobutamina administrada que permitía mantener una PAM adecuada, en comparación con los caballos que fueron anestesiados con una IC de lidocaína-ketamina con isoflurano (grupo LK-ISO) con un tiempo total de anestesia similar y en cirugías también similares (8 cirugías ortopédicas, 2 laparotomías, 7 castraciones y 3 cirugías de tejidos blandos). Asimismo, la dosis de infusión de lidocaína y ketamina se redujo transcurridos 50 minutos desde el inicio de la infusión y no se detuvo 30 minutos antes de finalizar el procedimiento quirúrgico, como suele ser habitual. La adición de medetomidina no mejoró significativamente las recuperaciones obtenidas y ambas combinaciones de fármacos mostraron buenas recuperaciones. Por su parte, el grupo LK-ISO recibió un bolo de medetomidina antes de la recuperación anestésica, lo que pudo enmascarar las posibles diferencias. Además, en caso de movimiento, se utilizaron bolos de tiopental para profundizar el plano anestésico del animal.

Fármaco	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de infusión (mg/kg/h)
Lidocaína	1,5	2,0 reducida a 1,5
Ketamina	3,0	2,0 reducida a 1,5
Medetomidina	Ninguna	0,0036 reducida a 0,00275

➤ **Ketamina-guaifenesina-isoflurano (KG-ISO) y ketamina-romifidina- isoflurano (KR-ISO):**

Nannanore, et al. (2012) estudiaron estas dos infusiones y describieron las diferencias entre ambas y con un grupo de caballos anestesiados sólo con isoflurano. Tanto la combinación de KG-ISO como la de KR-ISO mantuvieron un buen plano quirúrgico y permitieron reducir un 25% las necesidades de isoflurano, ajustando la dosis a una Fe de 1,0% en cirugías de más de 1 hora de duración (grupo KG-ISO: 4 cirugías ortopédicas, 2 de la cabeza, 1 castración, 1 reparación de herida y 3 cirugías de urgencia; grupo KR-ISO: 2 cirugías ortopédicas, 4 de la cabeza, 1 castración, 2 reparaciones de heridas, y 6 cirugías de urgencia; grupo ISO: 6 cirugías ortopédicas, 2 de la cabeza, 2 castraciones, 2 reparaciones de heridas y 3 cirugías de urgencia). En este trabajo, los caballos anestesiados con la combinación de KR-ISO y con sólo isoflurano mantuvieron la PAM en rangos aceptables, sin embargo, aquellos animales en los que se empleó la combinación KG-ISO presentaron una PAM menor y requirieron mayor dosis de dobutamina. Los autores asociaron esta diferencia en gran medida al efecto hipotensor que presenta la guaifenesina. Las recuperaciones anestésicas fueron similares en todas las infusiones estudiadas, pero dos de los caballos que recibieron KG-ISO tuvieron un nivel muy alto de ataxia por un tiempo prolongado, debido posiblemente a la debilidad muscular que produce la guaifenesina. Además, uno de los caballos anestesiado solo con isoflurano presentó miopatía postanestésica. Por último, los caballos recibieron dosis de tiopental y ketamina de rescate y se modificó la velocidad de infusión de las dos combinaciones PIVA propuestas si el animal en algún momento respondía al estímulo quirúrgico.

Fármaco	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de infusión (mg/kg/h)
Ketamina	2,2	2,4
Guaifenesina	50	60

Fármaco	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de infusión (mg/kg/h)
Ketamina	2,2	2,4
Romifidina	50	0,0024

Tabla 3. Listado de combinaciones de fármacos utilizados como PIVA en los caballos por orden cronológico.

Fármacos		Tipo de estudio	Determinan CAM	Reducción CAM	PAM	Calidad Recuperación
Medetomidina-ketamina-guaifenesina (versus sevoflurano)	+Sevoflurano	Experimental	No	38%	Mejora	No evaluado
Medetomidina-ketamina-guaifenesina (versus sevoflurano)	+Sevoflurano	Clínico	No	50% #	Mejora	Igual*
Ketamina-guaifenesina (versus halotano)	+Halotano	Clínico	No	50% #	Mejora	Igual*
Medetomidina-ketamina-midazolam (No hay control)	+Sevoflurano	Experimental	No	40%	Aceptable	Con ataxia
Lidocaína -ketamina (versus isoflurano)	+Isoflurano	Clínico	No	38% #	Mejora	Igual*
Medetomidina-lidocaína (versus lidocaína+isoflurano)	+Isoflurano	Clínico	No	No medido	Mejora	Mejor*
Medetomidina-lidocaína-ketamina (versus lidocaína-ketamina+isoflurano)	+Isoflurano	Clínico	No	35% #	Mejora	Igual*
Ketamina-romifidina (versus isoflurano y ketamina-guaifenesina+isoflurano)	+Isoflurano	Clínico	No	25% #	Mejora	Igual
Ketamina-Guaifenesina (versus Isoflurano y ketamina-romifidina+isoflurano)	+Isoflurano	Clínico	No	25% #	Empeora	Igual

* Reducen o retiran la infusión de lidocaína y/o ketamina antes de la recuperación o utilizan un agonista de los receptores adrenérgicos alfa-2 para mejorar la recuperación.

Administran tiopental sódico o ketamina durante la anestesia si el caballo se mueve o la FC y PAM aumentan.

2

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1 JUSTIFICACIÓN

La administración de combinaciones de dos o más fármacos intravenosos para reducir la dosis de anestesia inhalatoria (PIVA) es una práctica común y que está en auge en la anestesia equina (Valverde, et al., 2013). Reducciones de la CAM de entre un 40% y un 50% mejoran notablemente los parámetros cardiovasculares, disminuyendo en especial la hipotensión asociada a los propios anestésicos inhalatorios, que es precisamente una de las principales causas de la elevada morbilidad y mortalidad en anestesia equina. La necesidad de disminuir dicha mortalidad y morbilidad anestésica justifica el desarrollo de técnicas de PIVA que produzcan una menor acumulación, aplicables también en procedimientos de larga duración, que reduzcan la CAM de forma importante, mantengan una función cardiovascular buena y mejoren la calidad de la recuperación anestésica.

Hasta ahora, la mayoría de trabajos que han descrito las propiedades de los protocolos de PIVA aplicados a caballos son mayoritariamente clínicos, lo que limita o sesga los resultados obtenidos. En primer lugar, porque los estudios clínicos determinan la profundidad anestésica de forma subjetiva, valorando la respuesta a un estímulo quirúrgico en función de la presencia de reflejo palpebral, nistagmo, movimiento de las extremidades, así como por la aparición de cambios bruscos de la PAM, la FC o la FR. En segundo lugar, porque utilizan hipnóticos como la ketamina y el tiopental cuando el animal se mueve como consecuencia de un plano anestésico superficial, lo que altera la medición real de las necesidades del agente inhalatorio e interfieren con los fármacos que se pretenden estudiar. En tercer y último lugar, porque por lo general emplean agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 en la recuperación del caballo independientemente de las combinaciones utilizadas, enmascarando el efecto real de los fármacos a estudio.

La coadministración de lidocaína-ketamina con el agente inhalatorio es una técnica PIVA que se utiliza con frecuencia en la anestesia equina (Valverde, et al., 2013) y la asociación de ambos fármacos presenta un efecto aditivo sobre la disminución de las necesidades de isoflurano (Enderle, et al., 2008). Sin embargo, pese a su amplio uso, no hay estudios que describan con precisión la reducción de la CAM, ni que determinen el efecto real sobre la función cardiovascular y la recuperación anestésica que se obtienen con esta combinación de fármacos.

En lo que respecta a la morfina, aunque en los caballos no tiene un efecto claro sobre la CAM, sí se ha comprobado que mejora la calidad de la recuperación (Mircica, et al., 2003; Clark, et al. 2005; Love, et al. 2006; Clark, et al., 2008; Chesnel y Clutton, 2013). Por ello, la coadministración de morfina en las técnicas de PIVA que reducen la CAM de forma clínicamente importante, puede aportar un efecto beneficioso y disminuir el riesgo de accidentes durante la recuperación de los caballos.

La medetomidina y el propofol son fármacos que se pueden utilizar para disminuir la dosis necesaria de otros agentes anestésicos para producir una hipnosis adecuada (Bettschart-Wolfensberger, et al. 2001; Bettschart-Wolfensberger, et al. 2001a; Bettschart-Wolfensberger, et al. 2001b; Bettschart-Wolfensberger, et al. 2002; Negest, et al., 2003; Umar, et al. 2006) y en los caballos presentan un efecto beneficioso sobre la recuperación anestésica (Mama, et al., 1995; Bettschart-Wolfensberger, et al. 2001b; Oki, et al., 2003; Bettschart-Wolfensberger, et al., 2005; Boscan, et al., 2006; Steffey, et al., 2009; Rezende, et al., 2010). Por ello, podrían ser también fármacos de elección para obtener una PIVA con una reducción de la CAM importante y mejorando, no solo los parámetros cardiovasculares, sino también la calidad de la recuperación anestésica.

En definitiva, el interés central de esta tesis radica en la necesidad de desarrollar técnicas PIVA con combinaciones de dos o más fármacos hipnóticos y analgésicos que, a priori, puedan disminuir las necesidades del anestésico inhalatorio, es decir la CAM, al menos un 35%, con el fin de proponer alternativas a la anestesia inhalatoria convencional que disminuyan el riesgo perianestésico en los caballos.

2.2 HIPÓTESIS

Las hipótesis postuladas en este trabajo son:

1. El empleo de IC de combinaciones de lidocaína-ketamina, lidocaína-ketamina-morfina y medetomidina-propofol disminuyen las necesidades de isoflurano de forma clínicamente relevante, alcanzando una reducción de la CAM mayor del 35%.
2. Como consecuencia del empleo de combinaciones en IC que permitan la reducción de la CAM antes indicada, los parámetros cardiovasculares se verán afectados positivamente.
3. La recuperación anestésica estará condicionada por el empleo de fármacos que puedan mejorarla. Concretamente, el empleo de morfina podría mejorar la mala calidad de la recuperación producida por la IC de lidocaína-ketamina. Por otro lado, una IC de medetomidina y propofol proporcionaría recuperaciones anestésicas de buena calidad.

2.3 OBJETIVOS

Objetivo general:

El objetivo de la presente tesis es describir técnicas de anestesia intravenosa parcial (PIVA) que permitan disminuir la dosis del anestésico inhalatorio, en concreto de isoflurano, por lo menos un 35% y puedan ser utilizadas en la especie equina para reducir el riesgo anestésico.

Para alcanzar este objetivo se ha seleccionado por un lado una IC de lidocaína-ketamina con un elevado componente analgésico y un efecto aditivo, simple (*combinación LK*) o asociada al empleo morfina (*combinación MoLK*), por su posible efecto beneficioso sobre la recuperación anestésica. Por otro lado, se ha evaluado una IC de medetomidina y propofol que presenta un componente analgésico y otro hipnótico (*combinación MeP*).

Objetivos específicos:

- Determinar la reducción de la CAM del isoflurano cuando se administran las combinaciones de fármacos propuestas.
- Determinar el efecto de cada combinación sobre parámetros básicos de la función cardiovascular tales como la frecuencia cardíaca y la presión arterial.
- Determinar el efecto de cada combinación administrada sobre la calidad de la recuperación anestésica

3

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 ANIMALES

En la presente tesis se han incluido 12 caballos adultos (6 en cada protocolo), sanos (determinado por analítica basal y examen clínico), de diferentes razas y de ambos sexos, todos pertenecientes a la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid (UCM). Ambos estudios han sido aprobados por el Comité de Experimentación Animal de la UCM.

Protocolo anestésico 1:

IC de lidocaína-ketamina (LK) y morfina-lidocaína-ketamina (MoLK).

Se incluyen 3 hembras y 3 machos, 3 pura raza español y 3 cruzados, de 12 ± 4 años de edad (media \pm de) y peso de 440 ± 51 kg (media \pm de).

Protocolo anestésico 2:

IC de medetomidina-propofol (MeP).

Se incluyen 6 hembras, 3 pura sangre inglés, 2 pura raza español y 1 cruzado, de 13 ± 7 años de edad (media \pm de) y peso de 433 ± 51 kg (media \pm de).

3.2 DISEÑO EXPERIMENTAL

En ambos protocolos se ha realizado un estudio prospectivo, cruzado y aleatorio, estableciéndose un mínimo de 2 semanas entre las anestесias de un mismo animal. En cada procedimiento se determinó la CAM individual del isoflurano y se calculó la disminución de las necesidades del anestésico inhalatorio obtenida cuando se administraron las

diferentes combinaciones de fármacos. Además, se recogieron los parámetros cardio-respiratorios y se evaluaron las recuperaciones anestésicas.

Protocolo anestésico 1:

IC de lidocaína-ketamina (LK) y morfina-lidocaína-ketamina (MoLK).

Cada caballo fue anestesiado en 3 ocasiones, con una IC de solución salina (CTL), con una IC de lidocaína-ketamina (LK) y con una IC de morfina-lidocaína-ketamina (MoLK), todas administradas por vía intravenosa (iv). Las dosis de carga y las dosis de infusión utilizadas para cada fármaco fueron:

Fármaco	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de infusión (mg/kg/h)
Solución salina	0,02	10
Lidocaína	2	3
Ketamina	3	3
Morfina	0,15	0,1

Las soluciones para las diferentes infusiones se prepararon añadiendo 5 mL de morfina 10 mg/mL (Morfina 1%, Braun, Barcelona, España) en el grupo MoLK ó 5 mL de suero salino (0,9% NaCL, Braun, Barcelona, España) en el grupo LK, 30 ml de lidocaína 50 mg/mL (lidocaína 5%, Braun, Barcelona, España) y 15 mL de ketamina 100 mg/mL (Imalgene 1000, Merial, Lyon, Francia) a 950 mL de suero salino. La concentración final de cada fármaco administrado fue 1,5 mg/mL, 1,5 mg/mL y 0,05 mg/mL para la lidocaína, ketamina y morfina, respectivamente. La mezcla obtenida se administró a 2 mL/kg/h iv utilizando una bomba de infusión (Infusomat fm, Braun, Melsungen, Alemania).

Protocolo anestésico 2:**IC de medetomidina-propofol (MeP).**

Cada caballo fue anestesiado en 2 ocasiones, una administrando una IC de solución salina (CTL) y otra administrando una IC de medetomidina-propofol (MeP), todas por vía iv. Las dosis de carga y dosis de infusión utilizados con cada fármaco fueron:

Fármaco	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de infusión (mg/kg/h)
Solución salina	0,03	10
Medetomidina	0,007	0,00125
Propofol	Ninguna	3

El propofol se administró directamente de la preparación comercial, a 10 mg/mL (Propofol Lipuro 1%, Braun, Barcelona, España) y la solución de medetomidina se preparó añadiendo 0,62 mL de medetomidina 1 mg/mL (Dorbene Vet, Syva, León, España) a 94 mL de salino, resultando en 0,0066 mg/mL (6,6 µL/mL), administrado a 0,2 mL/kg/h iv por medio de una bomba de infusión (Infusomat fm, Braun, Melsungen, Alemania).

3.3 TÉCNICA ANESTÉSICA

3.3.1. Preparación del paciente

Los animales permanecieron en ayuno de comida durante las 12 horas previas a cada anestesia. Antes de cada procedimiento, se cateterizó la vena yugular derecha de forma aséptica con un catéter de 16G (Terumo, Braun, Barcelona, España) y se realizó una

gasometría basal (Irma Trupoint, Blood Analysis System, Ithaca, USA en el protocolo 1 y ABL80 Flex, Radiometer Medical, Melbourne, Australia en el protocolo 2), obteniendo la sangre de la arteria facial transversa. Posteriormente, fueron trasladados a un box de inducción acolchado para comenzar el procedimiento anestésico.

3.3.2 Anestesia y monitorización

Protocolo anestésico 1:

IC de lidocaína-ketamina (LK) y morfina-lidocaína-ketamina (MoLK).

Los caballos se premedicaron con xilacina 200 mg/ml (Xilagesic, Calier, Barcelona, España) a 1,1 mg/kg iv. Transcurridos 4 minutos, los animales del grupo MoLK recibieron morfina a 0,15 mg/kg iv y los del grupo CTL y LK recibieron el mismo volumen correspondiente al bolo de morfina, pero con suero salino. A continuación, se administró ketamina a 3,0 mg/kg iv como inductor anestésico. A los 5 minutos post-inducción, los caballos en el grupo LK y MoLK recibieron un bolo de lidocaína, a 2 mg/kg iv durante 10 minutos y, posteriormente, recibieron las respectivas infusiones a las dosis descritas en el diseño experimental. Los caballos en el grupo CTL recibieron el mismo volumen de suero salino.

Protocolo anestésico 2:

Infusión de medetomidina-propofol (MeP).

Los animales se premedicaron con medetomidina a 0,007 mg/kg iv. Transcurridos 5 minutos se administró ketamina a 3 mg/kg iv como inductor anestésico. A los 5 minutos post-inducción los caballos en el grupo CTL recibieron una IC de salino y los del grupo MeP la IC de medetomidina y propofol, a las dosis descritas anteriormente.

Protocolos anestésicos 1 y 2:

Inmediatamente posterior a la inducción con ketamina, los caballos se intubaron con un tubo endotraqueal de silicona de 24 ó 26 mm de diámetro interno, en función del tamaño del animal. Fueron posicionados en decúbito lateral izquierdo sobre una cama quirúrgica acolchada y se conectaron al circuito anestésico (2800, Mallard Medical Inc., Irvine, USA). La anestesia se mantuvo con isoflurano (Isoflo, Abbott Laboratories, Queensborough Kent, UK) administrado en oxígeno (5 L/min) y la fracción espirada de isoflurano (FeISO) se ajustó a 1,3% en los grupos CTL y a 1,0% en los grupo LK, MoLK y MeP. Durante el procedimiento se empleó ventilación mecánica, administrando 8 respiraciones/min con presión positiva intermitente (VPPI) ajustada a 10-15 mL/kg, en función del animal, con el objetivo de mantener la presión parcial de dióxido de carbono (CO₂) entre 35-45 mmHg. La frecuencia respiratoria, el volumen corriente, el pico de presión inspiratorio, la concentración final de gas anestésico y el CO₂ se monitorizaron recogiendo una muestra del gas espirado de la parte final del tubo endotraqueal (PM8050, Dragüer, Medizintechnik, Germany). En todos los grupos se administró una solución de ringer lactato (Ringer Lactato, Braun, Barcelona, España) a una dosis de mantenimiento de 5 mL/kg/h iv. La frecuencia cardiaca, la saturación de oxígeno y la presión arterial se monitorizaron (VetCare, Braun, Barcelona, España) colocando en el caballo tres electrodos para una lectura base-ápex del electrocardiograma, un pulsioxímetro en la lengua y un catéter de 20G (Terumo, Braun, Barcelona, España) en la arteria facial conectado a un transductor de presión, respectivamente. El transductor de presión arterial se calibró previamente y se utilizó como punto de referencia cero la altura del manubrio del esternón. En aquellos animales en los que la presión arterial media (PAM) descendió de 55 mmHg, se administró dobutamina (Dobutamina, Mayne Pharma, Madrid, España) comenzando con una dosis de 1 µg/kg/h iv y finalizando en el momento en

el que la PAM superaba dicho valor. Los datos monitorizados se anotaron cada 5 minutos y se realizaron gasometrías arteriales, recogidas de forma anaeróbica en los minutos 30, 60, 120 y 180 para su inmediato análisis. Se cateterizó la vejiga urinaria hasta que se determinó la CAM del isoflurano, momento en el que los caballos se desconectaron del circuito anestésico y se trasladaron al box de recuperación.

3.3.3 Determinación de la CAM

La CAM se determinó por duplicado en todos los procedimientos utilizando el método descrito por Steffey, et al. (1977), en el que se emplea como estímulo supramáximo una corriente eléctrica de 50V y 5 Hz con 2 pulsos/s durante 10 ms producida por un generador de corriente (S48 Stimulator, Grass Medical Instruments, USA). El estímulo supramáximo se aplicó durante 60 s, deteniéndose si se observó en el animal una respuesta positiva (aparición de un movimiento voluntario de las extremidades o la cabeza). La FeISO se mantuvo estable durante los primeros 60 minutos a 1,3% en el grupo CTL y a 1,0% en los grupos LK, MoLK y MeP, para disminuir el efecto de los fármacos utilizados en la premedicación y en la inducción sobre la CAM. Transcurrido este tiempo, se aplicó el estímulo supramáximo y en el caso de respuesta negativa (ausencia de movimiento voluntario) la FeISO se disminuyó entre un 10% y un 20% (máximo 0,2% del valor de FeISO) y se repitió la aplicación del estímulo después de mantener la nueva FeISO estable durante 20 min. Si, por el contrario, la respuesta fue positiva, la FeISO se incrementó un 10-20% (máximo 0,2% del valor de FeISO), se mantuvo el nuevo valor constante durante 20 min y se repitió la aplicación de un nuevo estímulo (Figura 4, apéndice del capítulo 3). La CAM anestésica se definió como la concentración anestésica

ca media entre la mínima concentración que impidió el movimiento voluntario y la máxima concentración en la que apareció este movimiento.

Este estudio se ha realizado a 650 m sobre el nivel del mar, por lo que los valores obtenidos para la CAM del isoflurano se han corregido a la presión barométrica al nivel del mar utilizando la siguiente fórmula: *CAM a la presión barométrica del nivel del mar (760mmHg) (CAM ajustada a altitud) = CAM medida x presión barométrica ambiental (700 mmHg en Madrid) / presión barométrica en el nivel del mar (760mmHg)* (Mama, et al., 1999).

3.3.4. Estudio de la calidad de la recuperación

Definimos el periodo de recuperación como el tiempo comprendido desde la desconexión de la máquina de anestesia una vez determinada la CAM del isoflurano, hasta que los caballos se posicionaron en estación sin intervención de ningún operador. Para su recuperación, los animales se trasladaron a un *box* acolchado y se colocaron en decúbito lateral derecho. El tiempo total de anestesia (desde la intubación hasta la extubación en el protocolo anestésico 1, y desde la intubación hasta la desconexión de la máquina de anestesia en el protocolo anestésico 2), el tiempo desde la extubación al primer movimiento, a decúbito esternal y a estación fueron recogidos para su posterior análisis.

Protocolo anestésico 1:

Infusión de lidocaína-ketamina (LK) y morfina-lidocaína-ketamina (MoLK).

En este estudio, la recuperación fue valorada por dos anestesistas de forma independiente, empleando una escala cuantitativa-descriptiva con 10 categorías que atribuye unos

valores numéricos en función de las características de cada fase de la recuperación y que contabiliza los intentos en posicionarse en esternal y estación (Donaldson, et al., 2000). La suma final representa la calidad de la recuperación, siendo ésta mejor cuanto más bajo es el número obtenido (Tabla 4, apéndice del capítulo 3).

Protocolo anestésico 2:

Infusión de medetomidina-propofol (MeP).

En esta parte del estudio, la valoración de la recuperación fue realizada por un anestesista ajeno al tratamiento, utilizando tres escalas diferentes. Al igual que en el protocolo anestésico 1 se utilizó la escala cuantitativa-descriptiva de Donaldson, et al. (2000) (tabla 3, apéndice del capítulo 3), pero además, se incluyó una escala descriptiva-cualitativa con 5 niveles (Wagner, et al., 2008) (Tabla 5, apéndice del capítulo 3) y una escala que valora la ataxia durante la recuperación con 5 niveles, adaptada de Taylor y Hall (1980/1981) (Young y Taylor, 1993) (Tabla 6, apéndice del capítulo 3).

3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ha realizado utilizando el programa SPSS (15 para Windows, SPSS Inc., Chicago, USA). Todos los datos se muestran agrupados y expresados como media \pm de. El test de Kolmogorov-Smirnov fue utilizado, en ambos protocolos, para comprobar que la distribución se ajustaba a la normalidad. El valor de la FC y la PAM a nivel de la CAM corresponden con los valores obtenidos 5 minutos antes de la primera respuesta positiva al estímulo. Por su parte, los valores del pH, PaO₂ y PaCO₂ utilizados para el análisis estadístico fueron los obtenidos en el minuto 120 (Los más próxi-

mos al nivel de la CAM). Las diferencias se consideraron significativas con un valor $P < 0,05$.

Protocolo anestésico 1:

IC de lidocaína-ketamina (LK) y morfina-lidocaína-ketamina (MoLK).

Las diferencias en el valor obtenido para la CAM del isoflurano, FC, PAM, pH, PaO_2 , PaCO_2 y los tiempos y valores de la recuperación anestésica entre los grupos CTL, LK y MoLK se analizaron utilizando un ANOVA de una vía para medidas repetidas, aplicando a posteriori el test de Bonferroni para determinar las diferencias entre grupos de tratamiento. Los valores utilizados para el estudio de la recuperación correspondieron al valor medio para cada uno de los parámetros estudiados, obtenidos de cada uno de los dos observadores. Para comprobar la inexistencia de diferencias entre el observador 1 y 2 que caracterizaron las recuperaciones se utilizó el test de Wilcoxon.

Protocolo anestésico 2:

IC de medetomidina-propofol (MeP).

Las diferencias en el valor de la CAM del isoflurano, FC, PAM, pH, PaO_2 , PaCO_2 y en relación a los tiempos y valores de la recuperación anestésica entre los grupos CTL y MeP se han analizado utilizando el test de la t de Student para muestras pareadas. Además, se empleó el test de Pearson Chi-cuadrado para determinar diferencias entre los dos grupos con respecto a la administración de dobutamina.

APÉNDICE

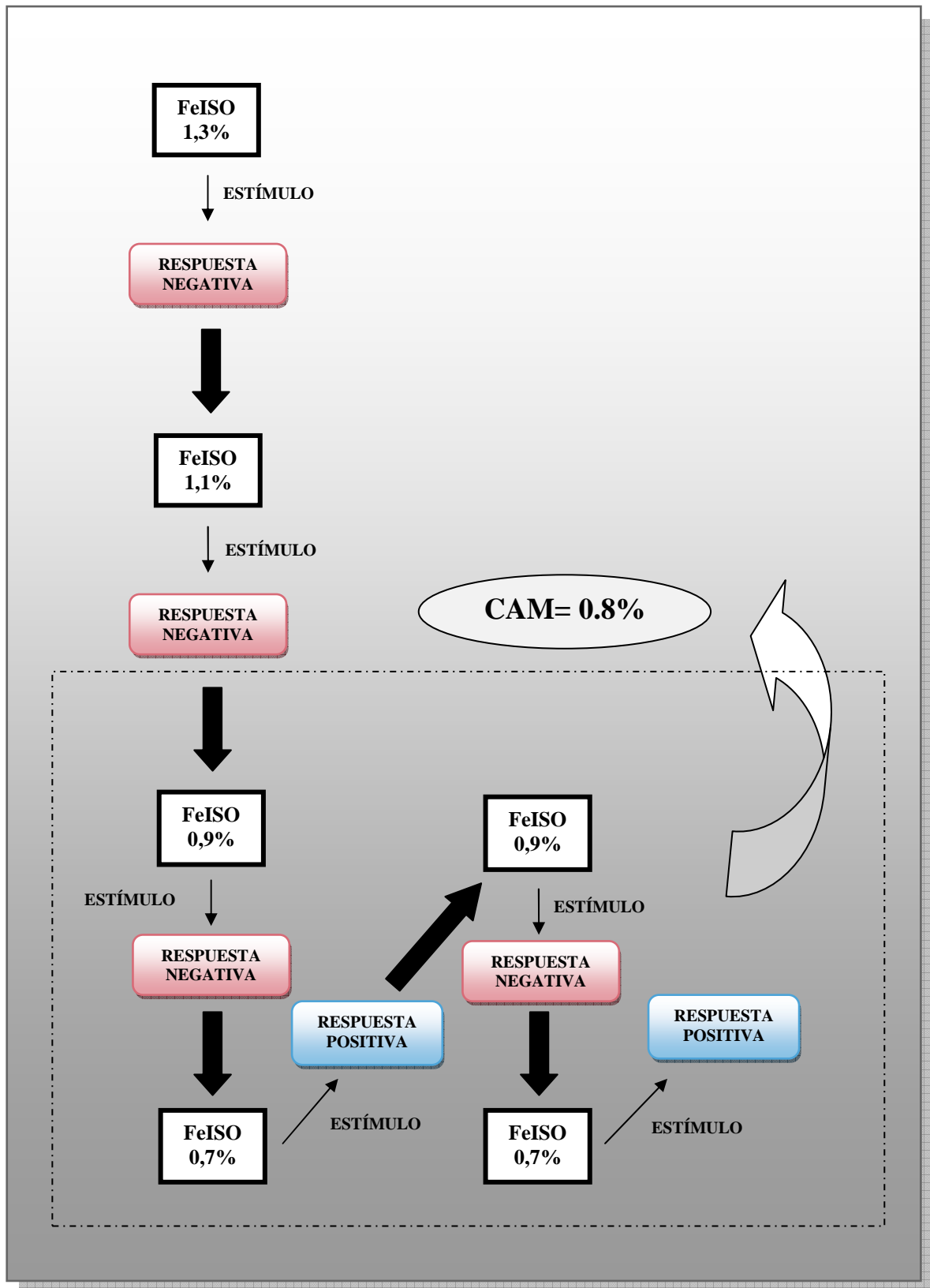


Figura 4. Descripción del método utilizado para determinar la CAM.

Tabla 4. Descripción de la escala cuantitativa utilizada para valorar la recuperación.

I. Actitud general	
Calmado	1
Inquieto	3
Nervioso	5
Confundido, mareado	7
Enfadado	8
Frenético	10
II. Actividad en decúbito lateral	
Tranquilo, ocasionalmente se estira y levanta la cabeza	1
Tenso	3
Agitado	5
III. Movimiento a posición de decúbito esternal	
Suave, metódico	1
Brusco pero controlado	5
Derrumbándose, rodando	10
IV. Números de intentos para posicionarse en esternal	nº
V. Fase en esternal	
Pausa organizada	1
Inexistente	3
Prolongada	6
Múltiple	7
Luchando por mantenerla	10
VI. Movimiento a estación	
Metódico	1
De forma súbita pero controlada	3
Utilizando las paredes	6
Rebotando en las paredes	10
VII. Fuerza para posicionarse en estación	
Casi completa	1
Ligeramente flácido	3
Postura de perro sentado	6
Repetidos intentos por debilidad	10
VIII. Número de intentos para posicionarse en estación	nº
IX. Equilibrio y coordinación	
De buena calidad	1
Bailando	3
Manteniendo los reflejos	5
Virando bruscamente	8
Cae	10
X. Debilidad de los menudillos en estación	
Ninguno	1
Sólo en extremidades posteriores, de forma moderada	2
Sólo en las extremidades posteriores, de forma severa	3
En todas las extremidades, de forma moderada	4
Excesivo, prolongado	5
Total:	

(Donaldson, et al., 2000)

Tabla 5. Escala descriptiva utilizada.

1	Peligrosa
2	Mala
3	Regular
4	Buena
5	Excelente

(Wagner, et al., 2008)

Tabla 6. Escala utilizada para describir el grado de ataxia.

0	Muy violento (puede morir), sufre daño, lucha prolongada por levantarse, incapaz de levantarse.
1	Excitado cuando está en decúbito, repetidos intentos de levantarse sin éxito, ataxia severa y caídas después de levantarse, caminar sin rumbo, alto riesgo de dañarse.
2	Excitado, pedaleando en decúbito lateral, bastantes intentos para levantarse, severa ataxia una vez levantado, puede caer, puede ser peligrosa y dañarse.
3	Algo de ataxia y tambaleo, pocos intentos para levantarse, ataxia cuando consigue levantarse.
4	Ligera ataxia y tambaleándose, se levanta al primer o segundo intento, sin seria inestabilidad.
5	Sin ataxia, sin dificultad, se levanta al primer intento como si estuviese normal.

(Young y Taylor, 1993)

4

RESULTADOS

4.1 CAM DEL ISOFLURANO

Protocolo anestésico 1:

IC de lidocaína-ketamina (LK) o morfina-lidocaína-ketamina (MoLK).

La CAM determinada en los caballos anestesiados en los grupos CTL, LK y MoLK ha sido $1,25 \pm 0,14\%$; $0,64 \pm 0,20\%$ y $0,59 \pm 0,14\%$ respectivamente (media \pm de; Figura 5), con una reducción de las necesidades de isoflurano de un 49% en el grupo LK y de un 53% en el grupo MoLK con respecto al CTL ($p < 0,001$).

Tabla 7. Valores de la CAM del isoflurano obtenidos en cada animal.

Animal	Tratamiento		
	Salino	Lidocaína-ketamina	Morfina-lidocaína-ketamina
1	1,11	0,64	0,46
2	1,11	0,46	0,64
3	1,29	0,46	0,46
4	1,29	0,64	0,64
5	1,29	0,64	0,51
6	1,47	1,01	0,83

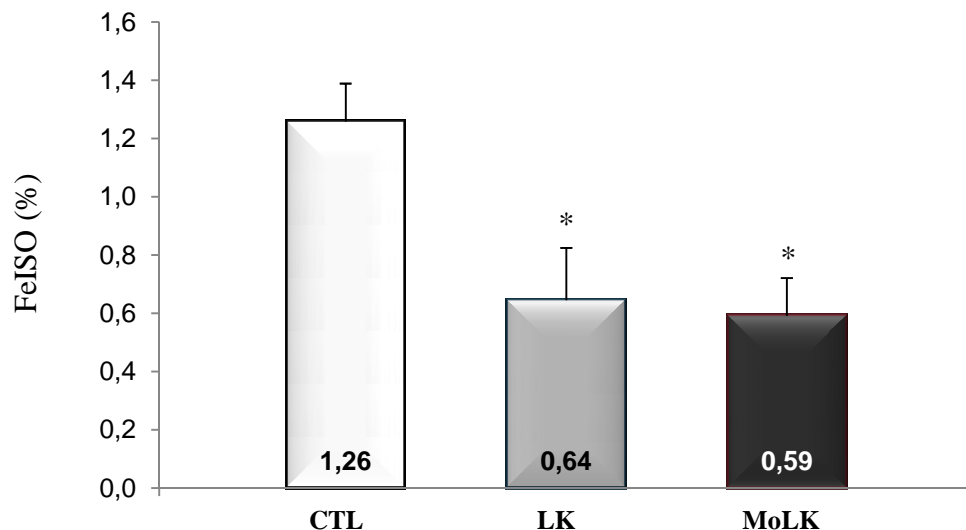


Figura 5. CAM del isoflurano obtenida para los grupos CTL, LK y MoLK (n=6). Valores expresados como media \pm de.

*Diferencias significativas con el grupo CTL ($p < 0,001$).

Protocolo anestésico 2:

IC de medetomidina-propofol (MeP).

La CAM obtenida en los caballos anestesiados en los grupos CTL y MeP ha sido $1,23 \pm 0,10\%$ y $0,43 \pm 0,08\%$, respectivamente (media \pm de; Figura 6), siendo la reducción del requerimiento anestésico del 65% en el grupo MeP ($p < 0,001$).

Tabla 8. Valores de la CAM del isoflurano obtenidos en cada animal.

Animal	Tratamiento	
	Salino	Medetomidina-propofol
1	1,29	0,46
2	1,29	0,46
3	1,11	0,46
4	1,29	0,46
5	1,11	0,28
6	1,29	0,46

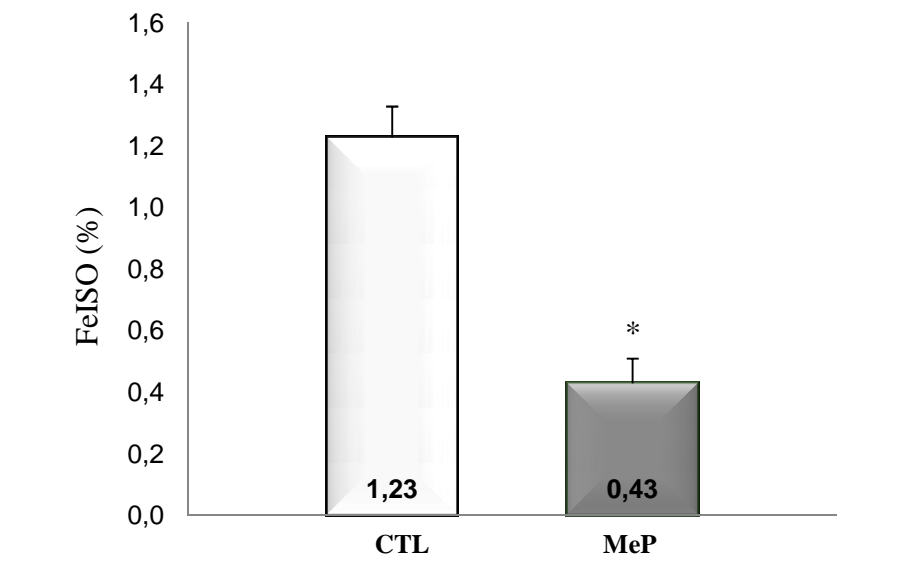


Figura 6. CAM del isoflurano obtenida para los grupos CTL y MeP (n=6). Valores expresados como media \pm de.

*Diferencias significativas con el grupo CTL ($p < 0,001$).

4.2 PARÁMETROS CARDIORRESPIRATORIOS

Los gases sanguíneos se obtuvieron durante el procedimiento para comprobar que permanecían en un rango fisiológico y asegurar que no alterasen la CAM del isoflurano. Por ello, la evolución de estos parámetros en diferentes tiempos anestésicos no se sometió al análisis estadístico.

Protocolo anestésico 1:

IC de lidocaína-ketamina (LK) o morfina-lidocaína-ketamina (MoLK).

No se observaron diferencias entre los tratamientos con respecto a la FC a nivel de la CAM. Tanto los caballos del grupo LK como los del grupo MoLK presentaron una PAM mayor comparada con los del grupo CTL, pero únicamente se observaron diferencias significativas respecto al grupo MoLK ($p < 0,05$). Un caballo en el grupo CTL necesitó la administración de dobutamina durante la anestesia para que la presión arterial media no descendiese de 55 mmHg. El pH, PaO₂, y PaCO₂ en el nivel de la CAM no varió entre los grupos (tabla 9).

Tabla 9. Parámetros cardiovasculares obtenidos en el protocolo 1 para los grupos CTL, LK y MoLK (n=6).

	Basal	Nivel CAM	Tiempo anestésico (min)			
			15	30	60	120 [#]
FC (latidos/min)						
CTL	34 ± 5	34 ± 6	31 ± 8	33 ± 4	35 ± 5	32 ± 3
LK	35 ± 7	32 ± 3	32 ± 5	34 ± 4	35 ± 3	33 ± 3
MoLK	39 ± 5	34 ± 4	32 ± 5	34 ± 3	34 ± 2	34 ± 4
PAM (mmHg)						
CTL		70 ± 9	76 ± 11	66 ± 8	58 ± 4	80 ± 18
LK		90 ± 15	84 ± 13	71 ± 10	64 ± 9	87 ± 20
MoLK		95 ± 20 *	84 ± 12	72 ± 12	59 ± 4	94 ± 23
pH						
CTL	7,42 ± 0,01	7,41 ± 0,06	7,40 ± 0,03	7,41 ± 0,07	7,41 ± 0,07	7,41 ± 0,06
LK	7,44 ± 0,03	7,41 ± 0,04	7,40 ± 0,04	7,36 ± 0,06	7,40 ± 0,04	7,41 ± 0,04
MoLK	7,44 ± 0,04 [†]	7,40 ± 0,03	7,38 ± 0,03	7,38 ± 0,04	7,39 ± 0,05	7,40 ± 0,03
PaO ₂ (mmHg)						
CTL	108 ± 9	329 ± 114	252 ± 75	303 ± 111	294 ± 117	329 ± 114
LK	107 ± 9	300 ± 87	183 ± 70	221 ± 109	308 ± 75	300 ± 87
MLK	129 ± 17	281 ± 127	196 ± 86	270 ± 130	263 ± 98	292 ± 11
PaCO ₂ (mmHg)						
CTL	45 ± 2	49 ± 6	46 ± 3	45 ± 8	46 ± 7	49 ± 6
LK	42 ± 5	49 ± 5	47 ± 8	47 ± 10	48 ± 6	49 ± 5
MoLK	44 ± 6	51 ± 5	48 ± 3	49 ± 4	50 ± 7	51 ± 5

Los datos se expresan como media ± de.

*Diferencias con el grupo CTL (p<0,05).

† n=5 debido a un valor perdido.

Los valores del pH, PaO₂ y PaCO₂ coinciden con el valor a nivel de la CAM.

Protocolo anestésico 2:**IC de medetomidina-propofol (MeP).**

No se observaron diferencias en la FC entre ambos grupos y la PAM en el nivel de la CAM fue mayor en el grupo MeP ($p < 0,05$). Cuatro caballos en el grupo CTL necesitaron administración de dobutamina durante la anestesia y ninguno en el grupo MeP (Pearson Chi-cuadrado, $P = 0,014$). No se observaron diferencias entre los grupos con respecto al pH, PaO_2 y $PaCO_2$ a nivel de la CAM (tabla 10).

Tabla 10. Parámetros cardiovasculares obtenidos en el protocolo 2 para los grupos CTL y MeP (n=6).

	Basal	Nivel CAM	Tiempo anestésico (min)		
			30	60	120 [#]
FC (latidos/min)					
CTL	37 ± 6	30 ± 2	32 ± 5	32 ± 3	29 ± 3
MeP	33 ± 4	28 ± 5	29 ± 4	31 ± 5	28 ± 4
PAM (mmHg)					
CTL	-	66 ± 10	64 ± 6	61 ± 10	76 ± 15
MeP	-	91 ± 27*	78 ± 14	77 ± 20	88 ± 26
Ph					
CTL	7,45 ± 0,03	7,47 ± 0,04	7,44 ± 0,05	7,45 ± 0,04	7,47 ± 0,04
MeP	7,47 ± 0,03	7,49 ± 0,10	7,47 ± 0,04	7,45 ± 0,03	7,49 ± 0,10
PaO ₂ (mmHg)					
CTL	103 ± 9	408 ± 57	402 ± 103	392 ± 40	408 ± 57
MeP	113 ± 25	339 ± 81	350 ± 98	367 ± 89	339 ± 81
PaCO ₂ (mmHg)					
CTL	41 ± 2	43 ± 6	42 ± 9	45 ± 5	43 ± 6
MeP	36 ± 3	42 ± 7	39 ± 3	42 ± 3	42 ± 7

Los datos se expresan como media ± de.

*Diferencias con el grupo CTL ($p < 0,05$).

[#] Los valores del pH, PaO_2 y $PaCO_2$ utilizados al nivel de la CAM son los obtenidos en las muestras sanguíneas en el minuto 120.

4.3 CALIDAD DE RECUPERACIÓN

Protocolo anestésico 1:

IC de lidocaína-ketamina (LK) o morfina-lidocaína-ketamina (MoLK).

No se encontraron diferencias ni entre los dos observadores que evaluaron la recuperación anestésica (Wilcoxon test, $p > 0,05$), ni en el tiempo total de anestesia entre los diferentes grupos ($p > 0,05$).

Tampoco se observaron diferencias en los tiempos de las fases anestésicas, ni en los valores obtenidos en la escala cuantitativo-descriptiva de Donaldson, et al., (2000) utilizada (Tabla 11), aunque las recuperaciones de peor calidad se obtuvieron en el grupo LK ($p = 0,06$) y el único grupo en el que todos los caballos tuvieron una recuperación de buena calidad fue el MoLK (Figura 7).

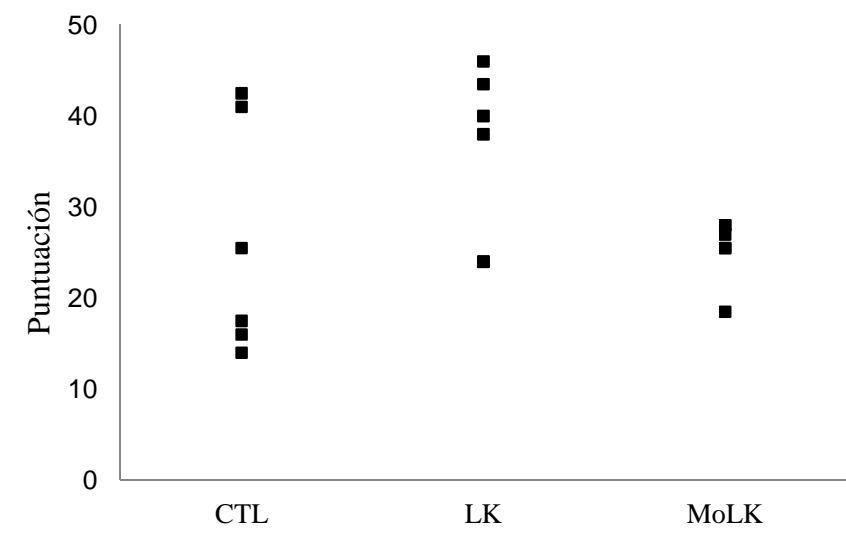


Figura 7. Puntuación total obtenida en la escala cuantitativo-descriptiva utilizada (Donaldson, et al., 2000) en cada caballo con cada uno de los tratamientos ($n=6$).

Tabla 11. Datos obtenidos en la recuperación anestésica del protocolo 1 para los grupos CTL, LK y MoLK.

	CTL	LK	MoLK
Escala Donaldson (cuantitativa-descriptiva)	26 ± 13	36 ± 10	25 ± 4
Tiempo total de anestesia (min)	151 ± 24	166 ± 17	161 ± 15
Tiempo hasta el primer movimiento (min)	6 ± 5	8 ± 6	5 ± 2
Tiempo a decúbito esternal (min)	9 ± 4	10 ± 4	8 ± 4
Tiempo hasta primer intento de estación (min)	11 ± 5	17 ± 9	16 ± 8
Tiempo a estación (min)	21 ± 12	32 ± 15	24 ± 11

Valores expresados como media ± de.

Protocolo anestésico 2:

IC de medetomidina-propofol (MeP).

No se observaron diferencias en el tiempo total de anestesia ni en los tiempos anestésicos entre ambos grupos (tabla 12).

La puntuación total obtenida para la escala cuantitativa-descriptiva de Donaldson, et al. (2000) fue mayor en el grupo CTL con respecto al grupo MeP ($p < 0,05$), aunque no se evidenciaron diferencias significativas en las otras dos escalas utilizadas para valorar la recuperación (Tabla 12). La figura 8 muestra los datos individuales de cada caballo en cada protocolo.

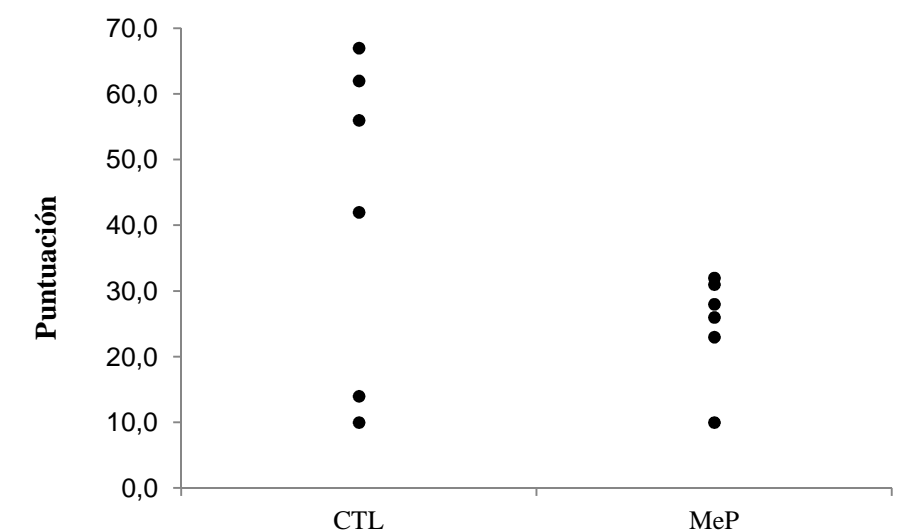


Figura 8. Puntuación total obtenida en la escala cuantitativa-descriptiva utilizada (Donaldson, et al., 2000) para cada caballo con cada uno de los tratamientos (n=6).

Tabla 12. Datos obtenidos en la recuperación anestésica del protocolo 2 para los grupos CTL y MeP.

	CTL	MeP
Escala cualitativo-descriptiva	2,3 ± 1,8	3,5 ± 1,0
Escala Donaldson (cuantitativa-descriptiva)	42 ± 25	25 ± 8 *
Escala descriptiva atáxica	2,5 ± 1,2	3,8 ± 0,8
Tiempo total de anestesia (min)	169 ± 32	168 ± 19
Tiempo hasta el primer movimiento (min)	4 ± 5	7 ± 6
Tiempo a decúbito esternal (min)	5 ± 5	11 ± 6
Tiempo hasta primer intento de estación (min)	9 ± 5	19 ± 15
Tiempo a estación (min)	13 ± 4	24 ± 13

Valores expresados como media ± de.

*Diferencias con respecto al grupo CTL (p<0,05).

4.4 PROTOCOLOS ANESTÉSICOS 1 Y 2:

En la figura 9 se muestra de forma conjunta los resultados para la CAM obtenidos en cada grupo experimental de ambos protocolos. La tabla 13 muestra la reducción de la CAM, el incremento de la PAM y la variación en la puntuación de la escala cuantitativa-descriptiva Donaldson utilizada de cada grupo experimental con respecto a su CTL.

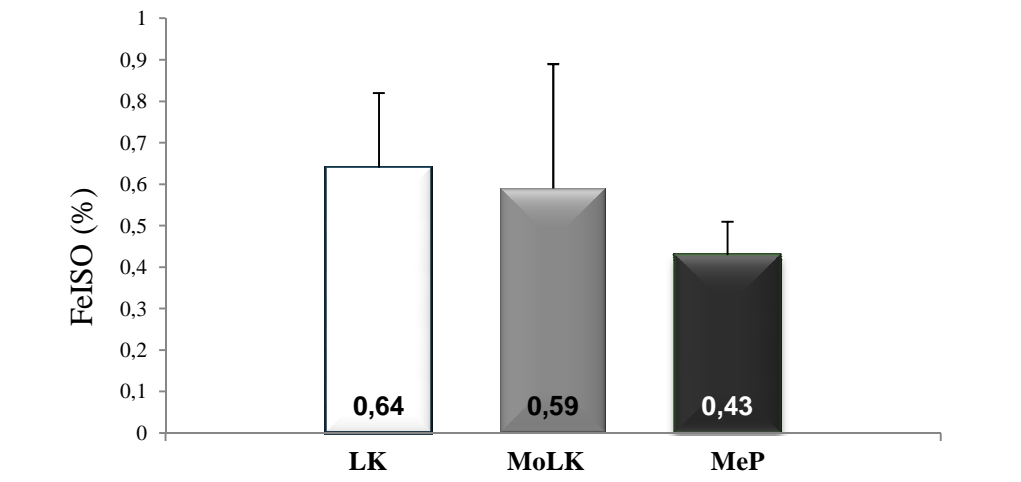


Figura 9. CAM del isoflurano obtenida para los grupos LK, MoLK y MeP.

Tabla 13. Reducción de la CAM del isoflurano, incremento en la PAM y variación en la calidad de recuperación (determinado con la escala de Donaldson, et al. 2002) de cada uno de los 3 grupos experimentales con respecto a su grupo CTL (n=6).

Tratamiento	Reducción de la CAM	Incremento de la PAM	Variación en la recuperación
Lidocaína-ketamina	49% *	29%	empeora 50%
Morfina-lidocaína-ketamina	51% *	36% #	mejora 4%
Medetomidina-propofol	65% *	30%#	mejora 40% #

Valores expresados como media \pm de.

*Diferencias con respecto al grupo CTL ($p < 0,001$).

Diferencias con respecto al grupo CTL ($p < 0,05$). Los datos utilizados para la recuperación son los obtenidos en la escala Donaldson.

5

DISCUSIÓN

5.1 DISMINUCIÓN DE LAS NECESIDADES DE ISOFLURANO

Reducción de la CAM con el empleo de lidocaína-ketamina, con o sin morfina:

Tanto la lidocaína como la ketamina, administradas en IC en la especie equina, disminuyen las necesidades de anestésico inhalatorio de forma dosis-dependiente. El empleo de lidocaína en los caballos mejoró la analgesia y la profundidad anestésica durante las cirugías, debido a la capacidad que tiene de reducir la CAM y a sus efectos analgésicos y sedantes intrínsecos. Asimismo, a dosis similares a las utilizadas en la presente tesis, redujo la CAM del halotano en los ponies un 30% y la del isoflurano en los caballos un 25% (Doherty y Frazier, 1998; Dzikiti, et al., 2003; Murrel, et al., 2005; Milligan, et al., 2007; Schuhbeck, et al., 2012). La ketamina es un fármaco disociativo que en esta especie también produjo analgesia y redujo el requerimiento del agente anestésico inhalatorio empleado y, a dosis similares a las de este trabajo, disminuyó un 30% el requerimiento del halotano (Muir, et al., 1977; Muir y Sams, 1992; Gaynor, et al., 2002). La coadministración de ambos fármacos en IC durante la anestesia general en procedimientos quirúrgicos redujo el requerimiento anestésico del isoflurano un 38% aproximadamente (Enderle, et al., 2008), lo que supone una reducción mayor que la descrita cuando la lidocaína y la ketamina se administran de forma individual, y que se puede explicar por la presencia de un efecto aditivo entre ambos fármacos. En la presente tesis la CAM del isoflurano obtenida con esta combinación ha disminuido un 49%, resultado que también evidencia un efecto aditivo sobre la reducción de la CAM cuando la lidocaína y ketamina se administran conjuntamente.

En la especie equina, la morfina no tiene una acción analgésica probada (Figueiredo, et al., 2012) y el efecto descrito sobre la CAM es variable. Su administración en bolo úni-

co, a dosis elevadas o en IC utilizando a dosis similar a la de este estudio durante anestias experimentales y sin estímulo quirúrgico, no produjo una disminución relevante del requerimiento de anestésico inhalatorio o incluso lo aumentó (Steffey, et al., 2003; Bennett, et al., 2004; Gozalo-Marcilla, et al., 2013b). Sin embargo, cuando la morfina se administró también en IC pero en procedimientos quirúrgicos, se redujo la necesidad de utilizar hipnóticos adicionales para prevenir el movimiento en los caballos anestesiados (Clark, et al. 2005; Gozalo-Marcilla, et al., 2013). Esto sugiere que existe un efecto sobre la reducción de la CAM diferente entre los animales sometidos a estímulo doloroso constante y los que no. En este trabajo, la coadministración de morfina a la dosis descrita por Clark, et al. (2005) con la IC de lidocaína-ketamina no ha producido una disminución adicional de la CAM del isoflurano, lo que puede ser debido o a que no ha habido un estímulo doloroso constante durante la anestesia o a que el efecto sobre la CAM del isoflurano ha quedado enmascarado cuando se ha administrado con la lidocaína y la ketamina.

Reducción de la CAM con el empleo de medetomidina-propofol:

La medetomidina posee un potente efecto analgésico y sedante, y su administración disminuyó un 28% la CAM del desflurano en los ponies, así como las necesidades de isoflurano en los caballos un 20%, contribuyendo a conseguir un plano anestésico más estable (England y Clarke, 1996; Bettschart-Wolfensberger, et al., 2001; Neges, et al., 2003; Valverde, et al., 2010). Además, utilizada en combinación con otros agentes anestésicos como la guaifenesina y la ketamina, o en combinación con lidocaína, permitió obtener reducciones adicionales de la CAM y mayor estabilidad anestésica (Yamashita, et al., 2000; Kempchen, et al., 2012). El propofol es un hipnótico con un escaso o

nulo efecto analgésico y administrado como único agente intravenoso no produjo anestias de buena calidad (Mama, et al., 1995; White, 1997). Sin embargo, combinado con otros fármacos como agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2, ketamina, opioides y relajantes musculares se pudo reducir su dosis, lo que mejoró la calidad anestésica (Aguilar, et al., 1993; Hartsfield, et al., 1994; Nolan, et al., 1996; Mama, et al., 1996; Pablo, et al., 1997; Yamashita, et al., 2000; Bettschart-Wolfensberger, et al., 2001b; Bettschart-Wolffensberger, et al., 2002; Bettschart-Wolffensberger, et al., 2003; Umar, et al., 2006). La administración de propofol con anestésicos inhalatorios se ha descrito en esta especie (Pablo, et al., 1997), pero no hay trabajos previos que describan su capacidad para reducir la CAM.

En este estudio, el empleo de una IC de medetomidina-propofol ha reducido la CAM del isoflurano un 60%. La medetomidina disminuyó las necesidades de agente inhalatorio entre un 20% y un 30% (Bettschart-Wolfensberger, et al., 2001; Neges, et al., 2003) y posiblemente la reducción adicional de la CAM observada sea debida al efecto hipnótico del propofol o a la administración conjunta de ambos fármacos.

5.2 DETERMINACIÓN DE LA CAM DEL ISOFLURANO

Método utilizado para determinar la CAM:

Existen varios métodos descritos que pueden utilizarse para determinar la CAM en los caballos. En esta tesis se ha utilizado el descrito por Steffey, et al. (1979), en el que se emplean impulsos eléctricos para proporcionar el estímulo nociceptivo supramáximo. En medicina humana normalmente se usa como estímulo supramáximo la propia incisión realizada en la piel al comenzar la cirugía; en medicina veterinaria, además del estímulo eléctrico, se puede utilizar el clampaje de la cola o extremidad con una pinza hemostática. La aplicación de impulsos eléctricos ha sido el elegido en este trabajo porque, al no producir daño tisular, no deja secuelas en el animal (Eger, et al., 1965; Steffey y Howland, 1977; Le Bars, et al, 2001).

CAM obtenida para el isoflurano:

La CAM del isoflurano en los caballos es de 1,3% (Sttefey, et al., 1977), ligeramente mayor que la CAM determinada en los dos estudios realizados en la presente tesis (1,25% y 1,23% en los grupos CTL del protocolo 1 y 2, respectivamente).

La administración de xilacina durante la premedicación en el primer grupo estudiado (lidocaína-ketamina, morfina-lidocaína-ketamina) ha podido modificar la CAM obtenida. Este fármaco produjo una disminución dosis- y tiempo-dependiente de las necesidades de isoflurano, incluso observable transcurridas las tres primeras horas de anestesia (Steffey, et al., 2000). Por este motivo, la determinación de la CAM en este trabajo ha comenzado una hora después de la administración de la xilacina; no obstante, es posible que transcurrido ese tiempo existiese aún un efecto residual.

El empleo de ketamina como inductor anestésico en el protocolo 2 (medetomidina-propofol) también ha podido modificar la CAM observada. En los caballos la ketamina disminuyó las necesidades de anestesia inhalatoria en relación a su concentración plasmática y dicho efecto se pudo observar durante dos horas (Kaka, et al., 1979; Muir y Sams, 1992). Para evitar que este fármaco alterase el valor de la CAM se podría haber utilizado propofol en la inducción anestésica en este estudio, pero no está recomendado su uso en la especie equina porque produce inducciones más bruscas y variables que las obtenidas con la ketamina (Mama, et al., 1995; Bettschart- Wolfensberger, et al., 2001a; Frias, et al., 2003; Lascurain, et al., 2006; Rezende, et al., 2010).

No obstante, aunque la modificación de la CAM producida por la administración de un bolo de xilacina o ketamina en la presente tesis no se puede determinar con exactitud, el efecto parece mínimo y habría actuado por igual en todos los grupos, por lo que la reducción de la CAM no se tendría que ver afectada.

5.3 CAMBIOS EN LOS PARÁMETROS CARDIOVASCULARES.

Modificación de la FC y PAM con el empleo de lidocaína-ketamina, con o sin morfina:

La administración de lidocaína, ketamina o morfina en los caballos a una dosis similar a la de presente tesis no modificó ni la FC ni la PAM. Aunque la lidocaína a dosis altas puede producir hipotensión y problemas en el SNC (Kamerling, 1993), utilizada en IC con dosis bajas, tanto en animales conscientes como anestesiados, produjo cambios mínimos en el gasto cardíaco, manteniendo la FC y la PAM estable (Meyer, et al., 2001; Dzikiti, et al., 2003; Feary, et al., 2005; Ringer, et al., 2007; Schuhbeck, et al., 2012). La ketamina administrada en IC durante la anestesia inhalatoria, tanto a dosis analgésicas como anestésicas, tampoco produjo cambios cardiovasculares evidentes. Esto se puede asociar, por un lado, a su efecto simpaticomimético que atenúa el hipotensor de los agentes inhalatorios y, por otro lado, a que la administración de ketamina permite reducir la dosis de dichos agentes lo que ejerce un efecto positivo en la función cardiovascular (Muir, et al., 1977; Wright, 1982; Hubbell, 1996; Umar, et al., 2006). La administración de morfina a dosis mayores que la utilizada en esta tesis produjo estimulación cardiovascular evidente (Muir, et al., 1978; Steffey, et al., 2003), sin embargo, utilizada a dosis similares a las de nuestro trabajo, en animales anestesiados o en conscientes y sin dolor, no alteró los parámetros hemodinámicos (Clark, et al., 2005; Figueiredo, et al., 2012; Gozalo-Marcilla, et al. 2013b; Gozalo-Marcilla, et al. 2013).

La FC obtenida en este estudio no ha variado cuando se han administrado las respectivas infusiones, resultado que coincide con las publicaciones descritas; por el contrario, se han observado variaciones en la presión arterial. Los fármacos inhalatorios producen hipotensión dosis-dependiente (Sttefey, et al., 1977; Steffey y Howland, 1980;

Grosenbaugh y Muir, 1998) y las PAM más bajas obtenidas han coincidido con las dosis de isoflurano más altas, y viceversa, por lo que, probablemente, los cambios observados en la presión arterial han sido debidos a la disminución de la dosis de isoflurano administrada.

Modificación de la FC y PAM con el empleo de medetomidina y propofol en IC:

La medetomidina produce hipertensión transitoria mediada por un aumento de las resistencias vasculares que se mantiene unos 20-40 minutos cuando se administra en IC, seguida de bradicardia, hipotensión y disminución dosis-dependiente del gasto cardiaco (Bryant, et al., 1991; England y Clarke, 1996; Yamashita, et al., 2000). Su administración en los caballos anestesiados con diferentes agentes inhalatorios no varió la frecuencia cardiaca y la presión arterial se mantuvo unos niveles clínicamente aceptables (Bettschart-Wolfensberger, et al., 1999b; Ringer, et al., 2007; Kalchofner, et al., 2009; Valverde, et al., 2010; Bettschart-Wolfensberger, et al., 2011; Kempchen, et al., 2012). A su vez, los trabajos publicados señalan que el propofol tampoco modifica la frecuencia cardiaca, aunque disminuye la presión arterial de forma dosis-dependiente debido a su efecto vasodilatador (Bentley, et al., 1989; Goddchild y Serrano, 1989). Sin embargo, este efecto se atenúa cuando el propofol se combina con la medetomidina, porque la vasoconstricción que produce este agonista de los receptores adrenérgicos alfa-2 contrarresta el efecto vasodilatador del propofol, y la administración conjunta de ambos fármacos aporta estabilidad cardiovascular (Thurmon, et al., 1994; Bufalari, et al., 1996; Bettschart-Wolfensberger, et al., 2001b; Bettschart-Wolfensberger, et al., 2005; Umar, et al., 2006). Así mismo, la combinación de medetomidina y propofol en los caballos también se caracteriza por aportar una función cardiovascular adecuada, reduciendo

además de la dosis necesaria de dobutamina para mantener la PAM en un rango clínico (Bettschart-Wolfensberger et al., 2001b; Bettschart-Wolfensberger, et al., 2005; Umar, et al., 2007).

Acorde con lo indicado por los anteriores autores, la combinación de medetomidina y propofol en este trabajo tampoco ha alterado la frecuencia cardíaca. Por su parte la presión arterial observada cuando se utilizó esta combinación ha sido mayor que cuando se anestesió solo con isoflurano y no ha sido necesario administrar fármacos inotropos positivos. Los agentes inhalatorios presentan un marcado efecto hipotensor (Sttefey, et al., 1977; Steffey y Howland, 1980; Grosenbaugh y Muir, 1998) y, al igual que ocurre con el resto de las combinaciones estudiadas, el aumento de este parámetro cuando se ha administrado medetomidina-propofol en IC ha podido deberse a la disminución del anestésico inhalatorio utilizado.

5.4 CAMBIOS EN LA RECUPERACIÓN ANESTÉSICA

La recuperación anestésica en los caballos es un periodo crítico y su calidad depende de numerosos factores como los fármacos utilizados, la duración de la anestesia, el grado de dolor postoperatorio, el temperamento del caballo y posibles limitaciones físicas como escayolas, miopatías o neuropatías (Gasthuys, et al., 1991; Matthews, et al., 1992; Young y Taylor, 1993; Johnston, et al., 2002). En este trabajo, los caballos han sido los mismos, se ha realizado un diseño cruzado, no ha habido dolor postoperatorio y el tiempo anestésico ha sido similar, por tanto, el único factor que ha podido alterar la calidad de la recuperación ha sido el tratamiento administrado.

Calidad y tiempos de recuperación anestésica con la administración de lidocaína-ketamina, con o sin morfina en IC:

En los caballos, la administración de lidocaína durante la anestesia aumentó la ataxia en la recuperación y el tiempo para posicionarse en estación, y la administración de ketamina produjo rigidez muscular y movimientos involuntarios de las extremidades en esta fase, por lo que ambos fármacos aumentaron el riesgo de accidentes graves durante la recuperación anestésica (Muir y Sams, 1992; Valverde, et al., 2005; Valverde, et al., 2010; Schuhbeck, et al., 2012). Acorde con lo descrito en este estudio, también se han observado peores recuperaciones cuando se han coadministrado ambos fármacos, aunque estadísticamente no ha habido diferencias significativas.

La administración de morfina en caballos a dosis altas o en animales libres de dolor, produjo recuperaciones peligrosas o excitación (Steffey, et al., 2003; Gozalo-Marcilla; et al., 2013b), sin embargo, hay trabajos que describen que cuando los caballos fueron

sometidos a un procedimiento quirúrgico o cuando la morfina fue administrada a dosis más bajas, similares a las utilizadas en esta tesis, no se altera e incluso se mejora la calidad de la recuperación anestésica y los animales necesitan menos intentos para posicionarse en esternal y en estación (Mircica, et al., 2003; Love, et al., 2006; Clark, et al., 2008; Chesnel y Clutton, 2013). Este efecto positivo sobre la recuperación se relacionó en un principio con una posible acción analgésica de la morfina, debido a que únicamente se observó con la presencia de un estímulo quirúrgico o doloroso constante (Clark, et al., 2008). En cambio, recientemente Figueiredo, et al. (2012) ha descrito que la administración de este opioide a dosis similares en los caballos conscientes y con dolor no presentó efecto analgésico y Gozalo-Marcilla, et al. (2013) han observado excitación en la recuperación en dos de diez caballos operados que recibieron morfina en IC, también a una dosis similar a la utilizada en este estudio. Por tanto, la asociación de una recuperación de mejor calidad cuando se administra morfina con su efecto analgésico no está del todo clara. En este trabajo, los caballos no estaban sometidos a un estímulo doloroso durante la recuperación y no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas cuando se ha añadido la morfina a la IC de lidocaína-ketamina, si bien el valor obtenido en la escala cuantitativa-descriptiva de Donaldson, et al. (2000) ha sido en más bajo, lo que sugiere recuperaciones de mejor calidad.

El empleo de lidocaína y la ketamina en los caballos prolongó el tiempo de las fases de la recuperación anestésica y fue similar al obtenido en el presente estudio (Muir y Sams, 1992; Enderle, et al., 2008; Valverde, et al., 2010; Schuhbeck, et al., 2012; Kempchen, et al., 2012). La administración de morfina acortó el tiempo necesario para que los caballos anestesiados con isoflurano y sometidos a una cirugía se posicionasen en estación (Clark, et al., 2008). En la presente tesis, sin embargo, el empleo de morfina no ha mo-

dificado el tiempo de las fases de la recuperación anestésica, aunque se ha observado una tendencia a disminuir.

La ausencia de un estímulo doloroso en la recuperación, el empleo de una escala ordinal y subjetiva, y un número de individuos pequeño ha podido reducir el poder estadístico del estudio en este aspecto, y no se ha podido demostrar ni un efecto negativo del empleo de lidocaína y ketamina, ni un efecto positivo cuando se añadió morfina a la combinación de estos fármacos.

Calidad y tiempos de recuperación anestésica con la administración de medetomidina-propofol en IC:

En los caballos, la administración de agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2, en IC intraoperatoria o en bolo al final de la cirugía, mejoró la calidad de la recuperación porque producen un retorno de la consciencia más gradual, retrasando que el animal intentase posicionarse en estación antes de la eliminación total del anestésico inhalatorio (Santos, et al., 2003; Ringer, et al., 2007; Steffey, et al. 2009; Valverde, et al., 2010). En esta especie, el empleo de propofol también produjo recuperaciones anestésicas de buena calidad (Mama, et al., 1995; Oki, et al., 2003; Boscan, et al., 2006; Rezende, et al., 2010). Igualmente, cuando el propofol se combinó con agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2, también mejoraron las recuperaciones haciendo el paso de decúbito lateral a esternal y a estación más uniforme y desapareciendo el movimiento de pedaleo que a veces causa este hipnótico cuando se utiliza como único agente anestésico (Bettschart-Wolfensberger, et al., 2001b; Bettschart-Wolfensberger, et al., 2005; Steffey, et al., 2009). Acorde con las características de estos dos fármacos, las recuperaciones observadas en este estudio con la administración de medetomidina-propofol en

IC, han sido de buena calidad y según la escala cuantitativo-descriptiva de Donaldson, et al. (2000), mejores que las obtenidas con el empleo de isoflurano como único hipnótico. En cambio, cuando se ha utilizado la escala cualitativa-descriptiva y la atáxica-descriptiva no se ha alcanzado significación estadística.

La falta de concordancia entre las tres escalas utilizadas evidencia la ausencia de un método validado, fiable y objetivo que pueda emplearse para este fin. La escala cuantitativo-descriptiva de Donaldson, et al. (2000) identifica y evalúa numerosos aspectos de las etapas de esta fase anestésica y el valor final de la recuperación comprende un rango de 10 a 70 (sin incluir número de intentos a esternal y estación), mientras que las otras dos comprenden un rango de 0 a 5. Esta puede ser la causa por la que las diferencias únicamente se hayan detectado con la primera escala utilizada en la valoración. No obstante, quizás hubiese sido necesario aumentar el número de animales para observar diferencias estadísticamente significativas con las tres escalas empleadas en el estudio.

Los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 prolongaron el tiempo de recuperación anestésico (Matthews, et al., 2000; Santos, et al., 2003) y la combinación de medetomidina y propofol, a mayores dosis que las utilizadas en este trabajo o administradas al final de la cirugía, también aumentó el tiempo de los caballos necesario para posicionarse en esternal y en estación (Bettschart-Wolfensberger, et al., 2005; Steffey, et al., 2009; Valverde, et al., 2010). En este trabajo, no se han observado diferencias en los tiempos de la recuperación, aunque han sido ligeramente mayores cuando se ha administrado la IC de medetomidina y propofol, lo que está acorde con las publicaciones mencionadas anteriormente.

5.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los anestesiistas que han evaluado la CAM no han sido ajenos al tratamiento administrado en cada procedimiento, hecho que ha podido condicionar el resultado obtenido para este parámetro. Para minimizar este potencial condicionante, la CAM se determina por duplicado y se requiere un movimiento claro y evidente de la cabeza o extremidades del animal para obtener una respuesta positiva al estímulo.

El sistema utilizado para determinar la CAM no puede discriminar si la falta de respuesta ante un estímulo doloroso supramáximo es debida a un efecto analgésico del fármaco o a mayor depresión del sistema nervioso central. Por tanto, la disminución de las necesidades anestésicas que cada una de las combinaciones produjeron no debe entenderse como un efecto exclusivamente analgésico.

El objetivo principal de este trabajo ha sido determinar la reducción de la CAM del isoflurano cuando se administran diferentes combinaciones de fármacos. Por tanto, los resultados observados, tanto en la función cardiorrespiratoria como en la calidad de la recuperación anestésica, representan una aproximación de los efectos que estas infusiones podrían producir en los caballos anestesiados. La coherencia de los datos obtenidos con los trabajos previamente publicados sugiere que el efecto determinado representa una aproximación precisa.

La administración conjunta de varios fármacos puede producir un efecto aditivo, sinérgico o antagónico. Los resultados presentados en este estudio corresponden a la combinación de tres o cuatro fármacos, lidocaína-ketamina-isoflurano, medetomidina-propofol-isoflurano o morfina-lidocaína-ketamina-isoflurano. El efecto individual que cada fármaco ha aportado a la combinación utilizada no se puede determinar con exacti-

tud en el presente trabajo y ha podido ser debido a cualquiera de las interacciones mencionadas. Además, el empleo de otros fármacos como la xilacina –en las combinaciones de lidocaína-ketamina y de morfina-lidocaína-ketamina– o como la ketamina –en la combinación de medetomidina-propofol– ha podido modificar los resultados, si bien la administración de dichos fármacos presenta la ventaja de simular la situación clínica.

La evaluación de la recuperación anestésica en los caballos de forma objetiva es difícil y no existen métodos validados para realizarla. En la primera parte del estudio (IC de lidocaína-ketamina, IC de morfina-lidocaína-ketamina) se utilizó una escala cuantitativo-descriptiva de diez categorías y aunque fue evaluada por 2 anestesistas con experiencia, ninguno era ajeno al tratamiento, por lo que el resultado obtenido en la valoración de la recuperación anestésica puede estar sesgado. En la segunda parte del trabajo (IC de medetomidina-propofol), una persona ajena al tratamiento valoró la recuperación, para reducir el sesgo y se incluyeron dos escalas más, una cualitativo-descriptiva y una atáxico-descriptiva, con el objetivo de reducir la subjetividad de la valoración.

6

CONCLUSIONES

- 1. A las dosis empleadas, las infusiones administradas (lidocaína-ketamina, lidocaína-ketamina-morfina y medetomidina-propofol) han disminuido de forma clínicamente relevante la CAM del isoflurano en los caballos.**
 - 1.1. La coadministración de morfina a la combinación de lidocaína-ketamina no ha modificado la reducción de la CAM.
 - 1.2. La combinación de medetomidina-propofol ha sido la que mayor reducción de la CAM ha producido.

- 2. Todas las combinaciones de fármacos empleadas han mantenido la función cardiovascular en un rango clínico aceptable y superior al producido por el agente inhalatorio administrado como único fármaco anestésico, estableciéndose una relación inversa entre el aumento de la PAM y la reducción de la CAM.**

- 3. Ninguna de las combinaciones de fármacos utilizadas ha modificado de forma relevante las características de la recuperación anestésica en el caballo.**
 - 3.1. Las recuperaciones de mejor calidad se han observado con la administración de medetomidina-propofol y morfina-lidocaína-ketamina en IC, mientras que las de peor calidad se han observado con la administración de lidocaína-ketamina en IC.

7

RESUMEN EXTENDIDO

Introducción

La morbilidad y la mortalidad en la anestesia equina son mayores que en otras especies domésticas, debido principalmente a la hipotensión y la hipoventilación existente durante el procedimiento (Young y Taylor, 1993; Johnston, et al., 2002).

En los caballos se utilizan tanto anestésicos inhalatorios como intravenosos. A pesar del inconveniente de que inducen depresión cardiorrespiratoria dosis-dependiente (Steffey y Howland, 1980), los anestésicos inhalatorios son los más empleados en esta especie, sobre todo en procedimientos largos, porque resulta fácil mantener un plano anestésico estable y porque producen poca acumulación en el organismo. Por su parte, la anestesia intravenosa se caracteriza por producir menor depresión cardiovascular que la inhalatoria. La ketamina y la guaifenesina los fármacos intravenosos (iv) más utilizados en equinos pero cuando estos fármacos se administran durante periodos prolongados (más de dos horas) se acumulan en el organismo, empeorando la recuperación anestésica (Greene, et al., 1986; Taylor y Luna, 1995). El propofol es otro hipnótico intravenoso que tiene la ventaja de no acumularse, por lo que puede utilizarse durante anestesias de larga duración y mejora la fase de la recuperación. La desventaja que presenta es que, como no aporta analgesia, si se emplea como único agente hipnótico se requieren dosis elevadas provocan un aumento de la hipercapnia y la hipoxemia (Mama, et al., 1995; Bettschart- Wolfensberger, et al., 2001a; Bettschart-Wolfensberger, et al., 2001b; Bettschart-Wolfensberger, et al., 2002; Oki, et al., 2003; Boscan, et al., 2006; Umar, et al., 2006; Steffey, et al., 2009; Rezende, et al., 2010).

La combinación de agentes hipnóticos inhalatorios e intravenosos con o sin analgésicos, conocida como anestesia intravenosa parcial (PIVA), aporta estabilidad cardiorrespiratoria y mayor analgesia. En los caballos, esta técnica se ha desarrollado

considerablemente en la última década (Valverde, 2013). La administración de lidocaína en infusión continua (IC) disminuyó un 25% el requerimiento de isoflurano en los caballos y un entre un 15 y un 20% el del halotano en los ponies (Doherty y Frazier, 1998; Dzikiti, et al., 2003). La administración de una IC de ketamina, también en caballos, redujo la CAM del halotano entre un 15% y un 37% (Muir y Sams, 1992). Sin embargo, ambos fármacos produjeron ataxia y rigidez durante el periodo de la recuperación anestésica y aumentaron el riesgo de accidentes graves en esta fase (Muir y Sams, 1992; Valverde, et al., 2005). La administración de morfina como coadjuvante anestésico está muy extendida en otras especies, aunque en équidos su uso ha sido controvertido debido a estudios que asociaron su empleo a la aparición de efectos secundarios (Muir, et al., 1978; Combie, et al., 1979; Kalpravidh, et al., 1984; Brunson y Majors, 1987; Steffey, et al., 2003). Sin embargo, artículos recientes en los que la morfina se utilizó a una dosis menor y en caballos anestesiados, describen que la morfina no alteró la función cardiovascular ni respiratoria y mejoró la calidad de la recuperación anestésica (Mircica, et al., 2003; Clark, et al., 2005; Love, et al. 2006; Clark, et al., 2008; Chesnel y Clutton, 2013). Los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 son analgésicos y sedantes potentes, reducen la CAM y producen recuperaciones anestésicas de buena calidad (Dunlop, et al., 1991; Steffey y Pascoe, 1991; England y Clarke, 1996; Steffey, et al., 2000; Santos, et al., 2003; Bennett, et al., 2004; Kuhn, et al., 2004). En esta especie, la administración de medetomidina en IC redujo el requerimiento de isoflurano un 28% en los ponies y un 20% en los caballos (Bettschart-Wolfensberger, et al., 2001; Neges, et al., 2003).

El objetivo de la presente tesis ha sido determinar el efecto de de diferentes combinaciones de fármacos analgésicos e hipnóticos utilizados comúnmente en anestesia equilibrada equina, en concreto lidocaína-ketamina (LK), morfina-lidocaína-

ketamina (MoLK) y medetomidina-propofol (MeP), sobre la reducción de la CAM del isoflurano. También se han valorado la función cardiovascular básica y la calidad de la recuperación anestésica.

La hipótesis postulada es que, en los caballos, las tres infusiones probadas reducen de forma clínicamente relevante la CAM del isoflurano, al menos un 35%, lo que permite mantener una función cardiovascular en un rango clínico aceptable. Asimismo, la calidad de la recuperación mejora con el empleo de morfina, medetomidina y propofol.

Material y métodos

Animales

Se han incluido 3 hembras y 3 machos, 3 pura raza español y 3 cruzados, de 12 ± 4 años de edad (media \pm de) y peso de 440 ± 51 kg (media \pm de) en el protocolo 1; y 6 hembras, 3 pura sangre inglés, 2 pura raza español y 1 cruzado, de 13 ± 7 años de edad (media \pm de) y peso de 433 ± 51 kg (media \pm de) en el protocolo 2. Ambos estudios han sido aprobados por el Comité de Experimentación Animal de la UCM.

Diseño experimental

Se ha realizado un estudio prospectivo, aleatorio y cruzado, permitiendo un mínimo de dos semanas entre cada anestesia de un mismo caballo. En ambos protocolos se determinó la CAM por duplicado y se ha evaluado la función cardiovascular y la calidad de la recuperación anestésica.

En el protocolo 1, cada caballo fue anestesiado tres veces: con isoflurano y una IC de solución salina (CTL), con isoflurano y una IC de lidocaína-ketamina (LK), y con iso-

flurano y una IC de morfina-lidocaína-ketamina (MoLK). Las dosis de carga utilizadas para la morfina, lidocaína y ketamina han sido 0,15 mg/kg iv, 2 mg/kg iv y 3 mg/kg iv, respectivamente; y las dosis de IC utilizadas para la morfina, lidocaína y ketamina han sido 0,1 mg/kg/h iv, 3 mg/kg/h y 3 mg/kg/h, respectivamente.

En el protocolo 2, cada caballo se anestesió dos veces: la primera con isoflurano y una IC de solución salina (CTL), y la segunda con isoflurano y una IC de medetomidina-propofol (MeP). La dosis de carga utilizada para la medetomidina fue 7µg/kg y las dosis de IC utilizada para la medetomidina y el propofol fueron 1,25 µg/kg/h iv y 3 mg/kg/h iv, respectivamente.

Técnica anestésica y monitorización

Los caballos permanecieron en ayuno de comida doce horas antes de cada procedimiento. En el box se cateterizó la vena yugular derecha de forma aséptica y posteriormente los animales se condujeron a un box acolchado para comenzar la anestesia.

En el protocolo 1, la premedicación anestésica se realizó con xilazina a 1,1 mg/kg iv. Transcurridos cuatro minutos desde la premedicación, los caballos en el grupo MoLK recibieron morfina a 0,15 mg/kg iv y los del grupo CTL y LK recibieron el mismo volumen pero de solución salina. Pasado un minuto desde el bolo de morfina o de salino se administró ketamina a 3 mg/kg iv para la inducción. La anestesia se mantuvo con isoflurano, ajustando durante una hora la concentración espirada (Fe-ISO) a 1,3% en el grupo CTL y a 1,0% en el grupo LK y MoLK. A los diez minutos desde la premedicación se administró la dosis de carga de lidocaína durante diez minutos en los grupos LK y MoLK y, a continuación, se administraron las respectivas infusiones.

En el protocolo 2, los caballos se premedicaron con medetomidina a 7 µg/kg iv. Cinco minutos después se administró ketamina a 3 mg/kg iv como inductor y la anestesia se

mantuvo con isoflurano ajustado a una Fe-ISO de 1,3% o de 1,0% en el grupo CTL y MeP, respectivamente. Transcurridos diez minutos desde la premedicación se administró la IC de salino en el grupo CTL, y de medetomidina-propofol en el grupo MeP.

En ambos protocolos, después de la inducción los animales se intubaron, se colocaron en decúbito lateral izquierdo sobre una cama quirúrgica acolchada y se conectaron al circuito anestésico. Se administró ventilación mecánica aportando 8 respiraciones/min y un volumen corriente entre 10 y 15 mL/kg, ajustándose para mantener la presión parcial de dióxido de carbono (PCO_2) entre 35 y 45 mmHg. Cada cinco minutos se monitorizaron la frecuencia respiratoria, el volumen corriente, la Fe-ISO, PCO_2 , la frecuencia cardíaca (FC), la saturación de la hemoglobina y la presión arterial. Además, se recogieron muestras de sangre arterial para analizar el pH, PaO_2 y $PaCO_2$, a nivel basal y en los minutos 30, 60, 120 y 180 después de la inducción. Durante todo el procedimiento se administró una solución Ringer Lactato a 5 mL/kg/h. Cuando la presión arterial media (PAM) disminuyó de 55 mmHg se administró dobutamina, comenzando a 1 µg/kg/h iv y deteniendo su infusión cuando la PAM en caso de superar los 55 mmHg. La vejiga urinaria se cateterizó hasta el final del procedimiento.

Determinación de la CAM

La CAM se determinó por duplicado utilizando un estímulo eléctrico supramáximo (50 V, 5 Hz, 10 miliseg) que se aplicó colocando unos electrodos de cocodrilo en el labio superior del caballo, durante 60 segundos o hasta la aparición de una respuesta positiva (Steffey, et al., 1977). Se consideró una respuesta positiva cuando se detectó un movimiento voluntario durante la aplicación del estímulo nociceptivo. Durante los primeros 60 minutos de la anestesia la Fe-ISO se mantuvo a 1,3% en los grupos CTL y a 1,0% en el grupo LK, MoLK y MeP. Transcurrido este tiempo, se aplicó el primer estímulo su-

pramáximo y si la respuesta fue positiva la Fe-ISO se redujo entre un 10% y 20% (reducciones de la Fe-ISO de un máximo de 0,2%). Tras un periodo de equilibrio de 20 minutos con la nueva Fe-ISO se repitió la aplicación del estímulo. Si se obtuvo respuesta positiva, la Fe-ISO se incrementó entre un 10% y 20% (incrementos de Fe-ISO de un 0,2% como máximo), permitiendo también un periodo de 20 minutos de equilibrio. La CAM se definió como la Fe-ISO media entre la mayor concentración de isoflurano que impidió el movimiento y la menor que lo permitió, y fue corregida a la presión barométrica del nivel del mar (Mama, et al., 1999).

Recuperación

Una vez determinada la CAM se detuvieron las infusiones, los caballos se desconectaron de la máquina anestésica y se transportaron a un box acolchado para que se recuperasen sin asistencia.

En el protocolo 1 la recuperación fue evaluada por dos anestesistas no ajenos al tratamiento, utilizando una escala cuantitativa-descriptiva con 10 categorías que atribuye unos valores numéricos en función de las características de cada fase de la recuperación y que contabiliza los intentos en posicionarse en esternal y estación (Donaldson, et al., 2000). Además, se anotó el tiempo total de anestesia (desde la intubación hasta la extubación), el tiempo desde la extubación al primer movimiento, a decúbito esternal y a estación.

En el protocolo 2 la valoración de la recuperación la realizó un anestesista ajeno al tratamiento, utilizando la misma escala cuantitativa-descriptiva empleada en el protocolo 1, junto con una escala descriptiva-cualitativa (Wagner, et al., 2008) y una escala que valoró la ataxia durante la recuperación (Young y Taylor, 1993). También se anotaron el tiempo total de anestesia (desde la intubación hasta la desconexión del circuito

anestésico), así como el tiempo desde la extubación al primer movimiento, a decúbito esternal y a estación.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (15 para Windows), expresando los datos como media \pm de. Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar que la distribución cumplía la normalidad. La FC y PAM a nivel de la CAM corresponden con los valores obtenidos cinco minutos antes de la primera respuesta positiva al estímulo. Los valores del pH, PaO₂ y PaCO₂ utilizados para el estudio estadístico fueron los obtenidos en el minuto 120. Las diferencias se consideraron significativas cuando $P < 0,05$.

En el protocolo 1 se utilizó el test ANOVA de una vía para medidas repetidas aplicando el post test de Bonferroni para contrastar las diferencias entre los grupos CTL, LK y MoLK relativas a la FC, PAM, pH, PaO₂, PaCO₂, en el tiempo total de anestesia, así como los tiempos y valores de la fase de la recuperación anestésica. Se utilizó el test de Wilcoxon para comprobar la inexistencia de diferencias entre el observador 1 y 2 que evaluaron las recuperaciones anestésicas.

En el protocolo 2 se utilizó un t-test para muestras pareadas para contrastar diferencias entre los grupos CTL y MeP relativas a la FC, PAM, pH, PaO₂, PaCO₂, tiempo total de anestesia y tiempos y valores de la fase de la recuperación. Las diferencias entre los dos grupos con respecto a la administración de dobutamina se determinaron realizando el test de Pearson Chi cuadrado.

Resultados

CAM del isoflurano

Los valores de la CAM determinados en los grupos CTL, LK y MoLK fueron $1.25 \pm 0.14\%$; $0.64 \pm 0.20\%$ y $0.59 \pm 0.14\%$, respectivamente. La reducción de la CAM del isoflurano obtenida en el grupo LK y MoLK fue del 49 y 53%, respectivamente ($P < 0.001$).

La CAM determinada en el grupo CTL y MeP fue $1.23 \pm 0.10\%$ y $0.43 \pm 0.08\%$. La reducción de la CAM del isoflurano obtenida en el grupo MeP fue de un 65% ($P < 0.001$).

Parámetros cardiorrespiratorios

Los caballos en el grupo MoLK presentaron una PAM mayor comparado con los del grupo CTL ($P < 0.05$); además, un caballo en el grupo CTL necesitó administración de dobutamina. No se encontraron diferencias en la FC, pH, PaO_2 y PaCO_2 a nivel de la CAM.

Los caballos en el grupo MeP presentaron una PAM mayor que los del grupo CTL ($P < 0.05$). Además, la administración de dobutamina fue diferente entre los grupos y cuatro caballos del grupo CTL necesitaron dobutamina mientras que ninguno la requirió en el grupo MeP (Pearson Chi-cuadrado, $P = 0.014$). No se observaron diferencias entre los grupos con respecto a la FC, pH, PaO_2 y PaCO_2 a nivel de la CAM.

Recuperación anestésica

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la escala utilizada para valorar la recuperación, aunque el grupo LK presentó valores mayores (lo que indica

peores recuperaciones) en relación con el grupo MoLK ($P=0,066$). Los tiempos de recuperación y el tiempo total de anestesia tampoco presentaron diferencias entre los grupos. No se encontraron diferencias entre los dos anestesistas que evaluaron la calidad de la recuperación (Test de Wilcoxon, $P>0,05$).

El resultado obtenido en la escala cuantitativa utilizada fue menor (mejor recuperación) en el grupo MeP ($P<0,05$), sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se emplearon las otras dos escalas. Tampoco se encontraron diferencias en el tiempo total de anestesia ni en los tiempos de recuperación.

Discusión

Requerimiento de isoflurano

En este estudio se ha observado que la coadministración de lidocaína-ketamina en IC ha disminuido la CAM del isoflurano en un 50% y esta disminución no se ha visto modificada cuando se ha añadido morfina a la IC de lidocaína-ketamina.

Otros estudios señalan que la administración de lidocaína redujo la CAM de los caballos entre un 15% y un 25%, y la de la ketamina entre un 15% y un 37% (Muir, et al., 1977; Muir y Sams, 1992; Doherty y Frazier, 1998; Gaynor, et al., 2002; Dziki, et al., 2003; Murrel, et al., 2005; Milligan, et al., 2007; Schuhbeck, et al., 2012). Cuando se coadministraron ambos fármacos en caballos anestesiados durante cirugías programadas se observó un efecto aditivo de ambos fármacos (Enderle, et al., 2008), lo que es coincidente con nuestro resultado. La administración de bolos de morfina a caballos de estudios experimentales, a dosis mayores o menores a la utilizada en el presente trabajo, produjo cambios contradictorios en la CAM del isoflurano (Steffey, et al., 2003; Bennett, et al.,

2004; Gozalo-Marcilla, et al., 2013b), en cambio cuando se administró en procedimientos quirúrgicos redujo ligeramente las necesidades de isoflurano (Clark, et al. 2005; Gozalo-Marcilla, et al. 2013). En la presente tesis la morfina se ha administrado en IC y no se ha observado efecto adicional sobre la CAM. Esto puede ser debido a una ausencia de estímulo doloroso constante durante o a que la posible reducción de la CAM ha quedado enmascarada por la reducción alcanzada con la administración de lidocaína-ketamina.

En lo que respecta a la coadministración de una IC de medetomidina-propofol en los caballos, los resultados obtenidos en este estudio muestran una reducción de la CAM del isoflurano de un 65%.

Artículos previos han descrito que la medetomidina disminuyó el requerimiento anestésico un 28% en ponies y un 20% en caballos y que aumentó la reducción de la CAM obtenida con la IC de lidocaína y ketamina, aportando una anestesia más estable (Bettschart-Wolfensberger, et al., 2001; Neges, et al., 2003; Kempchen, et al., 2012). Cuando se utilizó propofol como único agente hipnótico en los caballos, las anestесias fueron de mala calidad (Mama, et al., 1995 Bettschart-Wolfensberger, et al, 2001b), pero la la calidad de la anestesia mejoró cuando se combinó con otros analgésicos e hipnóticos porque se redujo la dosis de propofol (Hartsfield, et al., 1994; Nolan, et al., 1996; Mama, et al., 1996; Bettschart-Wolfensberger, et al., 2001; Yamashita, et al., 2002; Bettschart-Wolfensberger, et al., 2002; Bettschart-Wolfensberger, et al., 2003; Umar, et al., 2006).

En este estudio, el propofol se ha administrado con la medetomidina en IC con el objetivo de obtener una mayor reducción de la CAM del isoflurano. La CAM obtenida con esta combinación ha sido mayor que la descrita para la medetomidina, lo que indica el

cumplimiento de la hipótesis postulada. Para concretar qué parte de esta reducción se debe a cada uno de los fármacos sería necesario llevar a cabo estudios adicionales.

Parámetros cardiovasculares

En el presente estudio se ha observado que la administración de una IC de lidocaína-ketamina, con o sin morfina, no altera la FC y que la PAM aumenta en función de la disminución de la Fe-ISO, obteniéndose el valor más elevado con la IC que más ha reducido la CAM (MoLK).

Los cambios obtenidos en la PAM concuerdan con la hipotensión dosis-dependiente asociada a los anestésicos inhalatorios (Steffey, et al., 1977; Steffey y Howland, 1980; Grosenbaugh y Muir, 1998). En los caballos, la administración de morfina, lidocaína o ketamina en IC de forma individual y a dosis similares a las utilizadas en la presente tesis durante la anestesia inhalatoria, no se asoció a cambios cardiovasculares evidentes, lo que se corresponde con los resultados de este trabajo ((Muir, et al., 1977; Wright, 1982; Muir y Sams 1992; Dzikiti, et al., 2003; Meyer, et al., 2001; Mircica et al., 2003; Clark, et al., 2005, Feary, et al., 2005; Umar, et al., 2006; Ringer, et al., 2007; Figueiredo, et al., 2012; Schuhbeck, et al., 2012; Gozalo-Marcilla, et al. 2013b; Gozalo-Marcilla, et al. 2013).

Igualmente, la administración de medetomidina-propofol tampoco ha alterado la FC, también ha aumentado la PAM y ninguno de los animales anestesiados con estos dos fármacos ha necesitado dobutamina, mientras que cuatro de los caballos anestesiados sólo con isoflurano sí la requirieron. La medetomidina produce hipertensión transitoria que se puede mantener si se administra en IC, seguida de bradicardia, hipotensión y disminución dosis-dependiente del gasto cardiaco (Bryant, et al., 1991; England y Clarke, 1996; Yamashita, et al., 2000). Su administración en los caballos anestesiados

con isoflurano mantuvo la frecuencia cardíaca y la presión arterial en unos niveles clínicamente aceptables (Bettschart-Wolfensberger, et al., 1999b; Ringer, et al., 2007; Kalchofner, et al., 2009). El propofol disminuye la PAM de forma dosis-dependiente debido a un efecto vasodilatador (Bentley, et al., 1989; Goddchild y Serrano, 1989). Sin embargo, cuando el propofol se combinó con medetomidina, esta hipotensión fue menor probablemente porque la vasoconstricción que produce contrarresta la vasodilatación producida por el propofol (Bryant, et al., 1991; Thurmon et al., 1994; Bufalari et al., 1996; England y Clarke, 1996; Yamashita, et al., 2000; Bettschart-Wolfensberger, et al., 2001b; Bettschart-Wolfensberger, et al., 2005; Umar, et al., 2006). Dado que los agentes inhalatorios presentan un marcado efecto hipotensor (Steffey, et al., 1977; Steffey y Howland, 1980; Grosenbaugh y Muir, 1998), el aumento de la presión arterial observado cuando se administró medetomidina-propofol en IC se debe posiblemente a la reducción de la dosis de isoflurano alcanzada con esta combinación.

Recuperación anestésica

La recuperación anestésica es un periodo crítico y su calidad depende de numerosos factores como pueden ser los fármacos utilizados, la duración de la anestesia, grado de dolor postoperatorio, temperamento del caballo, así como limitaciones físicas como escayolas, miopatías o neuropatías (Gasthuys, et al., 1991; Matthews, et al., 1992; Young y Taylor, 1993; Johnston, et al., 2002). Sin embargo, en el presente trabajo el único factor que ha variado entre los diferentes grupos han sido los fármacos utilizados —se ha realizado un diseño cruzado con los mismos los caballos, el mismo estímulo doloroso y un mismo tiempo anestésico similar—, por lo que es también el único factor que ha podido influir en la recuperación.

La administración de lidocaína-ketamina en IC ha producido la recuperación anestésica de peor calidad, aunque no ha alcanzado diferencia estadísticamente significativa. Esto coincide con anteriores estudios en los que ambos fármacos empeoraron la calidad de la recuperación anestésica de los caballos de forma evidente: la lidocaína aumentó la ataxia y el tiempo de recuperación, y la ketamina produjo rigidez muscular y temblores (Muir y Sams, 1992; Valverde, et al., 2005; Valverde, et al., 2010; Schuhbeck, et al., 2012).

El empleo de morfina administrada en IC durante procedimientos quirúrgicos, a una dosis similar a la utilizada en esta tesis, no alteró o incluso mejoró la calidad de la recuperación anestésica, presumiblemente debido al efecto analgésico y calmante (Mircica et al., 2003; Love, et al., 2006; Clark, et al., 2008; Chesnel y Clutton, 2013). Sin embargo los resultados de este trabajo no han podido demostrar realmente que la adición de este opioide a la IC de lidocaína-ketamina aporte un efecto positivo sobre la recuperación, ya que la diferencia no fue significativa. Una posible causa de que la morfina no hay mostrado efecto ha podido ser la simple ausencia de estímulo doloroso en la recuperación. Por otra parte, el empleo de una escala subjetiva y un número pequeño de animales han podido reducir el poder estadístico en esta parte del trabajo, algo que también sugiere el interés de posteriores estudios centrados en este aspecto.

En este estudio, la administración de medetomidina-propofol ha producido mejores recuperaciones anestésicas cuando se ha utilizado la escala Donaldson, si bien tampoco han variado cuando se han empleado las otras dos escalas descriptivas. Las recuperaciones observadas en los caballos cuando se administró medetomidina o propofol en IC fueron de buena calidad, lo que se corresponde con el resultado obtenido. Trabajos anteriores señalan que el propofol produjo recuperaciones suaves y calmadas, con pocos intentos para posicionarse en estación (Mama, et al., 1995; Oki, et al., 2003; Boscan, et

al., 2006; Rezende, et al., 2010); los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 también mejoraron la recuperación anestésica en los caballos, siendo fármacos utilizados con frecuencia con este fin (Santos, et al., 2003, Ringer, et al., 2007; Steffey, et al., 2009; Valverde, et al., 2010).

La investigación realizada ha mostrado que la administración de lidocaína-ketamina en IC disminuye en un 50% el requerimiento de isoflurano, limita la hipotensión que causan los agentes inhalatorios y no afecta la calidad de la recuperación. Por otra parte, la administración de medetomidina-propofol en IC disminuye un 65% el requerimiento de isoflurano, reduce la hipotensión causada por el isoflurano y mejora la calidad la recuperación. En definitiva, se ha demostrado que todas las combinaciones anestésicas estudiadas ofrecen una buena alternativa a la anestesia inhalatoria y que pueden reducir el riesgo anestésico en los caballos.

8

EXTENDED SUMMARY

Introduction

Morbidity and mortality rates in clinical equine anaesthesia are considerably greater than in common domestic species such as the dog or cat. This has been attributed to hypotension and hypoventilation during anaesthesia (Young and Taylor, 1993; Johnston, et al., 2002). Inhaled anaesthetics are commonly used in horses, although they may induce cardiopulmonary depression, which is dose-dependent (Steffey and Howland, 1980). Total intravenous anaesthesia (TIVA) is characterized by a lower degree of cardiovascular depression than inhalational anaesthesia, thus maintaining clinically acceptable cardiopulmonary function. Ketamine and guaifenesin, with or without alpha-2 adrenoceptor agonists, are commonly used in TIVA. Nevertheless, prolonged periods (>1-2 h) of anaesthesia with these drugs should be avoided to prevent drug accumulation, which results in poor recovery (Greene, et al., 1986; Young, et al., 1993; Taylor, et al., 1995). Propofol has been described as the only intravenous anaesthetic suitable for TIVA in procedures lasting more than two hours, because of its short half-life and, therefore, rapid recovery (Nolan, et al., 1996; Bettschart-Wolfensberger, et al., 2001a). However, propofol provided a poor suppression of the nociceptive response to surgery and, when used as the sole anaesthetic drug, did not induce satisfactory anaesthesia and presented side effects such as hypoxemia and hypercapnia in addition to a significant cost increase (Mama, et al., 1995; Bettschart-Wolfensberger, et al., 2001b).

The combined use of inhaled and intravenous anaesthetic and analgesic drugs, known as partial intravenously anaesthesia (PIVA), may provide better analgesia and cardiopulmonary stability than inhalational anaesthesia, improving the overall anaesthetic quality (Valverde, 2013). Multiple reports have previously addressed the anaesthetic-sparing effects of analgesic and hypnotic drugs given as a constant rate infusion (CRI) to horses

for this purpose. Lidocaine decreased isoflurane requirements by 25% in horses and halothane requirements by 15–20% in ponies (Doherty and Frazier 1998; Dzikiti, et al., 2003). Similarly, ketamine reduced the halothane minimum alveolar concentration (MAC) by 15–37% (Muir and Sams, 1992). Nevertheless, intraoperative administration of either drug decreased the quality of recovery and, therefore, increased the risk of fatal accidents (Muir and Sams 1992; Valverde, et al., 2005). Morphine is a widely used opioid employed as an analgesic in a balanced anaesthetic technique. However, its use has been controversial in horses because of its undesirable effects, such as dangerous behaviour and cardiopulmonary disturbances (Combie, et al., 1979; Steffey, et al., 2003). In contrast, recent studies under general anaesthesia reported minimal perioperative hemodynamic and ventilatory changes, with a positive effect on the quality of recovery (Mircica, et al., 2003; Clark, et al., 2005; Love, et al. 2006; Clark, et al., 2008; Chesnel and Clutton, 2013). The alpha-2 adrenoceptor agonists are potent analgesics and sedatives, thus reduce the MAC and in horses improved recoveries (Dunlop, et al., 1991; Steffey and Pascoe, 1991; England and Clarke, 1996; Steffey, et al., 2000; Santos, et al., 2003; Bennett, et al., 2004; Kuhn, et al., 2004). Medetomidine is a highly specific and potent alpha-2 adrenoceptor agonist and reduced desflurane requirements in ponies by 28% and isoflurane CAM by 20% in horses (Bettschart-Wolfensberger, et al., 2001c; Neges, et al., 2003).

The purpose of the study reported here was to determine the isoflurane sparing action, the main cardiovascular effects and the recovery characteristics of three different drug combinations with analgesic and hypnotic effects commonly used in equine balanced anaesthesia: lidocaine-ketamine (LK), morphine-lidocaine-ketamine (MoLK) and medetomidine-propofol (MeP). The hypothesis tested was that these CRIs may produce a clinical relevant decrease in isoflurane MAC (more than 35%), associated with an ac-

ceptable cardiovascular function and that morphine, medetomidine and propofol will improve the quality of recovery in horses.

Materials and methods

Animals

Six healthy crossbred horses (three mares and three geldings), average age of 12 ± 4 years (mean \pm sd) and weighing 440 ± 51 kg (mean \pm sd) were used in study 1. Six healthy crossbred and mature mares aged 13 ± 7 years (mean \pm sd) and weighing 433 ± 51 kg (mean \pm sd) were employed in study 2. Both studies were approved by the Institutional Animal Care Committee (Madrid, Spain).

Experimental design

A prospective, randomised and crossover study was performed. In all groups, MAC was determined in duplicate and the cardiopulmonary function and quality of recovery were assessed.

In study 1, each horse was anaesthetised 3 times, at least two weeks apart, with a saline solution (CTL), a lidocaine-ketamine (LK) and a morphine-lidocaine-ketamine (MoLK) CRI intravenously (iv). Loading doses of each drug were: morphine at 0.15 mg/kg iv, lidocaine at 2 mg/kg iv and ketamine at 3 mg/kg iv, followed by a CRI at 0.1 mg/kg/h iv, 3 mg/kg/h, and 3 mg/kg/h, respectively.

In study 2, each horse was anaesthetised twice, at least two weeks apart, once with isoflurane and saline CRI (CTL) and once with isoflurane and medetomidine-propofol CRI (MeP), at least two weeks apart. Horses in CTL group received saline at 0.3

ml/kg/h iv and in MeP group a CRI of medetomidine at 1.25 µg/kg/h iv and propofol at 3 mg/kg/h iv.

Anaesthetic technique and monitoring

Food, but not water, was withheld for at least twelve hours before each experiment. After aseptic catheterization of the right jugular vein, horses were transported to an induction stall for the procedure.

In study 1, horses were first premedicated with xylazine at 1.1 mg/kg iv. After four minutes (min), horses in the MoLK group received morphine at 0.15 mg/kg iv and those in the CTL and LK groups received saline. Subsequently, after one minute, ketamine was administered at 3 mg/kg iv for induction and anaesthesia was maintained with isoflurane, with an end-tidal isoflurane concentration (Et-ISO) of 1.3% in CTL group, or 1.0% in the LK and MoLK group, during the first hour. Ten minutes following premedication, the loading dose of lidocaine was administered for over ten minutes to the LK and MoLK groups, before starting the respective infusions.

In study 2, horses were first premedicated with medetomidine at 7 µg/kg iv. Five minutes later, anaesthesia was induced with ketamine at 3 mg/kg iv and maintained with isoflurane adjusted to an Et-ISO of 1.3% or 1.0% in the CTL and MeP group, respectively. Ten minutes after premedication horses received saline in the CTL group, or the medetomidine and propofol CRIs in the MeP group, at the indicated doses previously described.

In both studies, animals were intubated after induction, positioned in left lateral recumbency on a padded bed and connected to a large animal breathing circuit. Mechanical ventilation was set at a rate of 8 breaths/min and a tidal volume between 10-15 mL/kg was set to maintain end tidal partial pressure of carbon dioxide between 35 and 45

mmHg. Respiratory rate, tidal volume, peak inspiratory pressure, Et-ISO and carbon dioxide concentrations, Heart rate, haemoglobin oxygen saturation and arterial blood pressure were monitored every five minutes; and arterial blood samples were collected and analysed for determine blood gas partial pressures (pH, PaO₂ and PaCO₂), at baseline and at 30, 60, 120 and 180 minutes after induction. Lactated ringer's solution was infused for the duration of the anaesthesia at a rate of 5 mL/kg/h in all groups. An inotropic support was provided with dobutamine, starting at 1µg/kg/h iv if the mean arterial blood pressure decreased below 55 mmHg and the horses requiring this treatment in each group were recorded. The urinary bladder was catheterized for passive urine collection until the horse was disconnected from the breathing system.

Determination of MAC

MAC was determined by duplicate and corrected to the barometric pressure at sea level as previously described (Steffey, et al., 1977; Mama, et al.,1999). An electrical noxious stimulation was applied (50 V, 5 Hz, 10 milliseconds) by placing crocodile electrodes in the lip, during 60 seconds or until a positive response occurred. A response was judged as positive when a purposeful movement was detected during the application of the noxious stimulus. The Et-ISO was maintained at 1.3% in CTL groups, or 1.0% in LK, MoLK and MeP groups during the first 60 minutes. Then, the stimulus was applied and, if no response to the stimulation occurred, the Et-ISO concentration was lowered between 10% and 20% (Et-ISO decrements of a maximum of 0.2%) and the stimulus was repeated after allowing 20 minutes for equilibration. If a positive response was obtained the Et-ISO was increased between 10% and 20% (Et-ISO increments of a maximum of 0.2%), allowing again 20 minutes of equilibration and then application of stimulus was repeated. MAC was defined as the isoflurane concentration midway between the highest concentration allowing and the lowest concentration preventing, movement.

Recovery

As soon as MAC was determined, horses were transferred to a padded recovery stall where they were positioned in a right lateral recumbent and extubated. The horses were allowed to recover without further assistance and the time required achieving the first movement and sternal recumbency, to make the first attempt to stand and to achieve the standing position was also recorded.

In study 1, quality of recovery was assessed by two independent non-blinded operators using a quantitative scale that scores the overall attitude, purposeful activity, muscle coordination, strength and balance from the time of extubation until the time the horse has regained a standing position (Donaldson, et al., 2000). The total anaesthesia time (time from intubation to extubation) was recorded.

In the study 2, quality of recovery was assessed by one independent blinded operator using the same quantitative scale described in protocol 1, but also using a qualitative overall recovery score based on a 5-point scale (Wagner, et al., 2008). Additionally, ataxia during recovery was evaluated with a descriptive 6-point scale (Young and Taylor, 1993). Total anaesthesia time (from intubation to disconnection from the anaesthetic circuit) was recorded.

Statistical analysis

The Kolmogorov-Smirnov test was employed to test if the data followed a normal distribution and data were grouped and expressed as mean \pm sd. The heart rate (HR) and mean arterial pressure (MAP) values employed were those recorded at MAC level (five minutes before the first positive response to the stimuli) and blood gases employed were those obtained at 120 minutes. As blood gas data were recorded to ensure physiologic conditions prevailed not altering the MAC value, these parameters at different time

points were not compared. The Analysis was performed by using the SPSS 15 statistical package for Windows and a P value<0.05 was set to indicate significant differences.

In study 1, a one-way ANOVA for repeated measures and the Bonferroni post-hoc test was used to compare MAC, HR, MAP, blood gases, pH, recovery score, recovery times and total anaesthetic time between treatments. The Wilcoxon test was employed to determine the lack of significant differences between the two evaluators assessing recovery.

In study 2, significant differences for MAC, HR, MAP, blood gases, pH, recovery score, recovery times, and total anaesthetic time were analysed by using a paired t test. The Pearson Chi-squared test was used to determine differences in dobutamine requirements between groups.

Results

MAC of isoflurane

Isoflurane MAC determined in the CTL group was $1.25 \pm 0.14\%$. The LK and MoLK groups had an isoflurane MAC of $0.64 \pm 0.20\%$ and $0.59 \pm 0.14\%$, respectively, with a MAC reduction of 49 and 53%, respectively ($P<0.001$).

The MAC of isoflurane determined in the CTL and MeP group was $1.23 \pm 0.10\%$ and $0.43 \pm 0.08\%$, respectively. The MAC reduction achieved in the MeP group reached 65% ($P<0.001$).

Cardiovascular effects and blood gas analysis

Horses in the MoLK, but not in the LK group, had significantly higher arterial blood pressure values compared to that of the CTL group ($P < 0.05$). One horse in the CTL group received dobutamine. The pH, PaO₂ and PaCO₂ were not different between groups.

No differences were found in HR between CTL and MeP group and MAP was higher when the medetomidine-propofol CRI was administered with isoflurane at MAC level ($P < 0.05$). Furthermore, none of the horses maintained with this CRI required dobutamine whereas four out of them required dobutamine when they were anaesthetised with isoflurane alone (Pearson Chi-squared, $P = 0.014$). The pH, PaO₂ and PaCO₂ were not different between groups.

Recovery from anaesthesia

No differences in the recovery score were observed, although higher scores were obtained in the LK group when compared with that of the MoLK group ($P = 0.061$). There were no significant differences between groups with regard to total anaesthetic time, neither in recovery times and no difference was found between evaluators assessing recovery (Wilcoxon test, $P > 0.05$).

The recovery score determined with the quantitative scale (Donaldson's scale) was significantly higher in the compared CTL group with the MeP group ($P < 0.05$), but no differences were found regarding the qualitative overall recovery scale or the ataxia descriptive scale. No difference was found in total anaesthesia time between the CTL and MP groups neither in recovery times.

Discussion

Isoflurane requirements

In the current report, coadministration of lidocaine and ketamine as a CRI decreased the anaesthetic requirements by 49%, determined by a reduction in the isoflurane MAC, which is consistent with previous reports suggesting an additive effect of lidocaine and ketamine in MAC reduction in horses undergoing surgeries (Enderle, et al., 2008). However, when morphine was coadministered with lidocaine and ketamine, no further reduction in anaesthetic requirements were observed. Administration of morphine in horses, at similar doses to that used in the present study, did not cause an appreciable change in isoflurane requirements (Steffey, et al., 2003, Bennett, et al., 2004), but when horses underwent surgery an anaesthetic sparing effect was observed (Clark, et al. 2005; Gozalo-Marcilla, et al., 2013). The absence of a continuous pain stimulus or the lidocaine-ketamine administration in the present study could have masked a possible effect of morphine in MAC.

An isoflurane sparing effect of 65% has been determined in the current report when the medetomidine-propofol CRI was administered to horses. Medetomidine, at a similar dose, reduced inhalation anaesthetic requirements in ponies and in horses by 28% and 20% , respectively, and when this alpha-2 adrenoceptor agonist was administered to a lidocaine or a lidocaine-ketamine CRI, provided additional reduction in isoflurane requirements (Bettschart-Wolfensberger, et al., 2001; Neges, et al., 2003; Kempchen, et al., 2012). Propofol used as a sole anaesthetic agent provides unsatisfactory anaesthesia (Mama, et al., 1995), however, the dose used could be reduced when propofol is administered with adjuvant drugs and quality of anaesthesia improved (Hartsfield, et al., 1994;

Nolan, et al., 1996; Mama, et al., 1996; Bettschart-Wolfensberger, et al., 2001; Yamashita, et al., 2002; Bettschart-Wolffensberger, et al., 2002; Bettschart-Wolffensberger, et al., 2003; Umar, et al., 2006). In the present study, propofol was administered with medetomidine to decrease isoflurane MAC; however the reduction provided by each drug cannot be determined from this study.

Cardiovascular function

In the present report, when lidocaine and ketamine, with or without morphine, were given as a CRI, heart rate remained unchanged and the observed changes in arterial blood pressure were consistent with the dose-dependent hypotension caused by inhalational agents such as isoflurane (Steffey and Howland, 1980), in fact the higher pressure obtained was with the lower Fe-ISO in the MoLK group. The CRI's for morphine, lidocaine, or ketamine, at doses similar to those used in the present study, were not associated with significant hemodynamic changes (Muir and Sams 1992; Dzikiti, et al., 2003; Clark, et al., 2005). In horses, administration of morphine during anaesthesia produced undesirable cardiovascular effects at a high dose of 2.0 mg/kg discouraging its use, although no changes were observed at doses between 0.10–0.17 mg/kg and at 0.25 mg/kg (Steffey, et al., 2003; Mircica, et al., 2003), similar to our study.

Although studied cardiovascular data of HR remain unchanged when medetomidine-propofol CRI was administered, MAP was increased and, furthermore, none of horses anaesthetised with this regime required cardiovascular support with dobutamine, whereas four of them did when anaesthesia was maintained with isoflurane alone. Actually, this intervention is likely to have blunted real differences in arterial pressure between both treatment groups at the MAC level. Propofol decreases arterial blood pressure in a dose-dependent manner through a direct vasodilation effect (Bentley, et al.,

1989; Goddchild and Serrano, 1989). However, this effect is reduced when combined with medetomidine, likely because the vasoconstriction caused by medetomidine counteracts the vasodilatation caused by propofol (Thurmon, et al., 1994; Bufalari, et al., 1996; Bettschart-Wolfensberger, et al., 2001b; Umar, et al., 2006) and when both drugs are administered together, cardiovascular parameters remain stable (Bettschart-Wolfensberger, et al., 2001b; Bettschart-Wolfensberger, et al., 2005). The higher blood pressure observed in horses anaesthetised with medetomidine-propofol CRI in this study are likely to result from a lower hypotensive action derived from lower isoflurane doses (Steffey and Howland, 1980).

Recovery characteristics

Recovery from anaesthesia is a relevant issue in the horse (Yamashita, et al., 2002) and its quality depends on a number of factors, including, but not limited, to the sedative and anaesthetic drugs used, the duration of anaesthesia, the degree of postoperative pain, the horse's temperament, and any limitations to standing caused by surgery or anaesthesia-induced myopathy or neuropathy (Gasthuys, et al., 1991; Young and Taylor, 1993). In the present study, horses and the noxious stimuli and total anaesthetic times were similar; therefore, the observed differences in the recovery would have been the result of the administered treatments.

Although not significant, the quality of recovery was worse when lidocaine and ketamine, without morphine, were administered together, resulting in highest scores. Both, lidocaine and ketamine has been associated with bad recoveries. Lidocaine produces higher degree of ataxia during the recovery period and longer recovery times in horses and ketamine infusion administered for several hours produces muscle rigidity and involuntary limb movements and dangerous recoveries were observed (Valverde, et al.,

2005; Muir and Sams, 1992). Recent studies in horses have determined a positive effect on the quality of recovery when low doses of morphine are administered and constant plasma concentrations were reached during surgical procedures presumable due to an analgesic or calm effect (Mircica, et al., 2003; Love, et al., 2006; Clark, et al., 2008; Chesnel and Clutton, 2013). However, in this study, a similar low dose of morphine, coadministered with lidocaine-ketamine as a CRI, failed to improve the quality of recovery. The absence of a noxious stimulus could mask the effect of morphine on the recovery and the use of a subjective, ordinal scale together with a low number of individuals could have reduced the statistical power of the analysis.

Recoveries observed in the current study when medetomidine and propofol was employed were better. In horses, recovery quality reported when both drugs are employed were good, which is consistent with our results. Propofol produced smooth and calm recoveries with few attempts to stand (Mama, et al., 1995; Oki, et al., 2003). Alpha-2 adrenoceptor agonists administered at the end of anaesthesia improved the quality of the recovery in horses (Santos, et al., 2003) and can provide better recoveries when they are associated to other drugs administered by CRI, including propofol (Ringer, et al., 2007; Steffey, et al., 2009).

In conclusion, administration of lidocaine and ketamine, with and without morphine, as a CRI in horses anaesthetised with isoflurane, produced a clinically relevant sparing effect close to 50%, potentially limiting the hypotension caused by high inhalation anaesthetics, and the recovery did not differ whether or not morphine was added to the lidocaine-ketamine infusion. Administration of a medetomidine-propofol CRI in horses decreased isoflurane requirements by 65%, which was associated with improved cardiovascular stability, and provided good quality of recovery. All regimens studied might

offer a good clinical alternative to inhalational anaesthesia and has potential for reduction anaesthetic risk in horses.

9

Bibliografía

▪ BIBLIOGRAFÍA

- Aguiar, J.A., Hussni, C.A., Luna, S.P.L., Castro, G.B., Massone, F. and Alves, A.L.G. (1993). Propofol compared with propofol/guaiphenesin after detomidine premedication for equine surgery. *Vet Anaesth Analg*, 20, 26-28.
- Arbous, M.S., Meursing, A.E.E., Van Kleef, J.W., De Lange, J.J., Spoormans, H.H.A.J.M., Touw, P., Werner, F.M. and Grobbee, D.E. (2005). Impact of anesthesia in management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology*, 102, 257-68.
- Bennett, R.C., Kollias-Baker, C., Steffey, E.P. and Sams, R. (2004). Influence of morphine sulfate on the halothane sparing effect of xylazine hydrochloride in horses. *Am J Vet Res*, 65, 519-526.
- Bentley, G.N., Gent, J.P. and Goodchild, C.S. (1989). Vascular effects of propofol: smooth muscle relaxation in isolated veins and arteries. *J Pharm Pharmacol*, 41, 797-798.
- Bettschart-Wolfensberger, R., Bettschart, R.W., Vainio, O., Marlin, D. and Clarke, K.W. (1999b). Cardiopulmonary effects of a two hour medetomidine infusion and its antagonism by atipamezole in horses and ponies. *Vet Anaesth Analg*, 26, 8-12.
- Bettschart-Wolfensberger, R., Jaggin-Sdimucker, N., Lendl, C., Bettschart, R. and Clarke, K.W. (2001). Minimal alveolar concentration of desflurane in combination with an infusion of medetomidine for anaesthesia in ponies. *Vet Rec*, 148, 264-267.
- Bettschart- Wolfensberger, R., Feeman, S.L., Jäggin-Schmucker, N. and Clarke, K.W. (2001a). Infusion of a combination of propofol and medetomidine for long-term anesthesia in ponies. *Am J Vet Res*, 72, 500-507.
- Bettschart-Wolfensberger, R., Bowen, M.I., Freeman, S.L., Feller, R., Bettschart, R.W., Nolan, A. and Clarke, K.W. (2001b). Cardiopulmonary effects of prolonged anesthesia via propofol-medetomidine infusion in ponies. *Am J Vet Res*, 62, 1428-1435.

- Bettschart-Wolfensberger, R., Freeman, S.L., Bettschart, R., Fürst, A. and Clarke, K.W. (2002). Assessment of medetomidine/propofol total intravenous anaesthesia (TIVA) for clinical anaesthesia in equidae. *Pferdeheilkunde*, 18, 39-48.
- Bettschart-Wolfensberger, R., Bowen, M. I., Freeman, S.L., Feller, R. and Clarke, K.W. (2003). Medetomidine-ketamine anaesthesia induction followed by medetomidine-propofol in ponies: infusion rate and cardiopulmonary side effects. *Equine Vet J*, 35, 308-313.
- Bettschart-Wolfensberger, R., Kalchofner, K., Neges, K., Kastner, S. and Fürst, A. (2005). Total intravenous anaesthesia in horses using medetomidine and propofol. *Vet Anaesth Analg*, 32, 348-354.
- Bettschart-Wolfensberger, R. and Larenza, M. (2007). Balanced anesthesia in the equine. *Clin Tech Equine Pract*, 6, 104-110.
- Bidwell, L.A., Bramlage, L.R. and Rood, W.A. (2007). Equine perioperative fatalities associated with general anaesthesia at a private practice: a retrospective case series. *Vet Anaesth Analg*, 34, 23-30.
- Bettschart-Wolfensberger, R., Dicht, S., Vullo, C., Frotzler, A., Kuemmerles, J.M. and Ringer, S.K. (2011). A clinical study on the effect in horses during medetomidine-isoflurane anaesthesia, of butorphanol constant rate infusion on isoflurane requirements, on cardiopulmonary function and recovery characteristics. *Vet Anaesth Analg*, 38, 186-194.
- Boscan, P., Steffey, E.P., Farver, T.B., Mama, K.R., Huang, N.K. and Harris, S.B. (2006). Comparison of high (5%) and low (1%) concentrations of micellar microemulsion propofol formulations with a standard (1%) lipid emulsion in horses. *Am J Vet Res*, 67, 1476-1483.
- Brodbelt, D. C., Blissit, K.J. and Hammond, R.A. (2008). The risk of death: The Confidential Enquiry into Perioperative Small Animal Fatalities. *Vet Anaesth Analg*, 25, 365-373.

- Brunson, D.B. and Majors, L.J. (1987). Comparative analgesia of xylazine, xylazine/morphine, xylazine/butorphanol, and xylazine/nalbuphine in the horse, using dental dolorimetry. *Am J Vet Res*, 48, 1087-1091.
- Bryant, C.E, England, G.C. and Clarke, K.W. (1991). Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses. *Vet Rec*, 129, 421-423.
- Bufalari, A., Short, C.E, Giannoni, C. and Vainio, O. (1996). Comparative responses to propofol anaesthesia alone and with alpha 2 adrenergic medications in a canine model. *Acta Vet Scand*, 37, 187-201.
- Jason, A., Campagna, J.A, Miller, K.W., Miller, D.P. and Forman, M.D. (2003). Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *The New England J of Med*, 348, 2110-2124.
- Campbel, L., Engbers, F.H. and Kenny, G.N.C. (2001). Total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia*, 3, 109-19.
- Chesnel, M.A. and Clutton, R.E. (2013). A comparison of two morphine doses on the quality of recovery from general anaesthesia. *Res Vet Sci*, 95, 1195-1200.
- Clark, L., Clutton, R.E., Blissit, K.J. and Chase-Topping, M.E. (2005). Effects of perioperative morphine administration during halothane anaesthesia in horses. *Vet Anaesth Analg*, 32, 10-15.
- Clark, L., Clutton, R.E., Blissitt, K.J. and Chase-Topping, M.E. (2008). The effects of morphine on the recovery of horses from halothane anaesthesia. *Vet Anaesth Analg*, 35, 22-29.
- Combie, J., Dougherty, J., Nugent, E. and Tobin, T. (1979). The pharmacology of narcotic analgesics in the horse. IV. Dose- and time-response relationships for behavioural responses to morphine, meperidine, pentazocine, anileridine, methadone, and hydromorphone. *J Equine Med Surg*, 3, 377-385.

- Davis, P.J. and Cook, R.D. (1986). Clinical pharmacokinetics of the newer intravenous anaesthetics agents. *Clin Pharmacokinet*, 11, 18-35.
- Doherty, T.J. and Frazier, D.L. (1998). Effect of intravenous lidocaine on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *Equine Vet J*, 30, 340-343.
- Doherty, T.J. and Seddighi, R.M. (2010). Local anesthetics as pain therapy in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 26, 533-549.
- Doherty, T.J., Geiser, D.R. and Rohrbach, B.W. (1997). Effect of acepromazine and butorphanol on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *Equine Vet J*, 29, 374-376.
- Donaldson, L.L., Dunlop, G.S., Holland, M.S. and Burton, B.A. (2000). The recovery of horses from inhalant anesthesia: a comparison of halothane and isoflurane. *Vet Surg*, 29, 92-101.
- Dunlop, G.S., Daunt, D. and Chapman, P. (1991). The anesthetic potency of 3 steady-state plasma levels of detomidine in halothane anesthetized horses. *Proceedings of the 4^o International Congress of Veterinary Anesthesia, Utrecht, The Netherlands.* , p.7.
- Dzikiti, T.B., Hellebrekers, L.J. and Dijk, P.V. (2003). Effects of intravenous lidocaine on isoflurane concentration, physiological parameters, metabolic parameters and stress-related hormones in horses undergoing surgery. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 50, 190-195.
- Eger, E.I., Saidman, L.J, and Brandstater, B. (1965b). Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology*, 26, 756-763.
- Eger, E.I. (1995). New inhaled anesthetics. *Int Anesthesiol Clin*, 33, 61-79.
- Enderle, A.K., Levionnois, O.L., Kuhn, M. and Schatzmann, U. (2008). Clinical evaluation of ketamine and lidocaine to reduce requirements in horses under general anaesthesia. *Vet Anaesth Analg*, 35, 297-305.

- England, G.C.W. and Clarke, K.W. (1996). Alpha-2 Adrenoceptor agonists in the horse- a review. *Br Vet J*, 152, 641-657.
- Feary, D.J., Khursheed, K.R., Wagner, A.E. and Thomasy, S. (2005). Influence of general anesthesia on pharmacokinetics of intravenous lidocaine infusion in horses. *Am J Vet Res*, 66, 574-580.
- Figueiredo, J.P., Muir, W.W. and Sams, R. (2012). Cardiorespiratory, gastrointestinal, and analgesic effects of morphine sulfate in conscious healthy horses. *Am J Vet Res*, 7, 799-808.
- Franci, P., Leece, E.A. and Brearley, J.C. (2006). Post anaesthetic myopathy/neuropathy in horses undergoing magnetic resonance imaging compared to horses undergoing surgery. *Equine Vet J*, 38, 497-501.
- Frias, A.F.G., Mársico, F., Gómez de Segura, I.A, Nascimento, P.R.L., Nascimento, A., Soares, J.H.N. and Almosny, N.R. (2003). Evaluation of different doses of propofol in xylazine pre-medicated horses. *Vet Anaesth Analg*, 30, 193-201.
- Gasthuys, F., de Moor, A. and Parmentier, D. (1991). Influence of dopamine and dobutamine on the cardiovascular depression during a standard halothane anesthesia in dorsally recumbent, ventilated ponies. *Zentralbl Veterinarmed A*, 38, 494-500.
- Gaynor, J.S. (2002). Other drugs used to treat pain. In: *Handbook of veterinary pain management*, 251-260.
- Gaynor, J.S, Dunlop, C.L., Wagner, A.E., Wert, E.M, Golden, A.E. and Demme, W.C. (1999). Complications and mortality associated with anaesthesia in dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc*, 35, 13-17.
- Gilsanz, F. (1993). Anesthesia inhalatoria versus anestesia intravenosa. *Rev Col Anest*, 21, 159-163.

- Goddchild, C.S and Serrao, J.M. (1989). Cardiovascular effects of propofol in the anesthetized dog. *Br J Anaesth*, 63, 87-92.
- González de Mejía, N. (2005). Postoperative multimodal analgesia. *Rev Soc Esp Dolor*, 112-118.
- Gozalo-Marcilla, M., Hopster, K., Gasthuys, F., Hatz, L., Krajewski, A.E., Schauvliege, S. (2013a). Effects of a constant rate infusion of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in ponies. *Equine Vet J*, 45, 204-208.
- Gozalo-Marcilla, M., Hopster, K., Gasthuys, F., Krajewski, A.E., Schwarz, A., Schauvliege, S. (2013b). Dexmedetomidine alters the influence of morphine on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in ponies. *Vet Anaesth Analg*, <http://dx.doi.org/10.1111/vaa.12090>.
- Gozalo-Marcilla, M., Steblaj, B., Schauvliege, S., Duchateau, L., Gasthuys, F. (2013). Comparison of the influence of two different constant-rate infusions (dexmedetomidine versus morphine) on anaesthetic requirements, cardiopulmonary function and recovery quality in isoflurane anaesthetized horses. *Res Vet Sci*, 95, 1186-1194
- Greene, S.A, Thurmon, J.C., Tranquilli, W.J. and Benson, G.J. (1986). Cardiopulmonary effects of continuous intravenous infusion of guaifenesin, ketamine and xylazine in ponies. *Am J Vet Res*, 47, 2364-2367.
- Grosenbaugh, D.A. and Muir, W.W. (1998). Cardiorespiratory effects of sevoflurane, isoflurane and halothane anesthesia in horses. *Am J Vet Res*, 59, 101-106.
- Hal, L.W., Clarke, K.W. (1991b). *Veterinary Anaesthesia*. Philadelphia, USA, Bailliere Tindall, 64-72.
- Hall, L.W., Clarke, K.W. and Trim, C.M. (2001). *Veterinary anaesthesia* 10th ed. W.B. Saunders. London.

- Hartsfield, S.M., Matthews, N.S, Taylor, T.S., Hooper, T. and Erickson, S. (1994). Detomidine-propofol anesthesia for carotid artery translocation in donkeys. *Vet Surg*, 23, 75-76.
- Haskins, S.C., Farver, T.B. and Patz, J.D. (1985). Ketamine in dogs. *Am J Vet Res*, 46, 1855-1860.
- Hubbell, J.A.E. (1996). Lumb and Jones's Veterinary Anesthesia and Analgesia. Immobilization of specific species: Horses (3rd edition). Thurmos, J.C., Tranquilli, W.J. and Benson, G. Baltimore: The Williams and Wilkins Co., págs. 599-609.
- Hubbell, J.A.E., Aarnes, T.K., Lerche, P. and Bednarski, R.M. (2012). Evaluation of midazolam-ketamine-xylazine infusion for total intravenous anesthesia in horses. *Am J Vet Res*, 73, 470-475.
- Johnson, B.D., Heath, R.B. and Bowman, B. (1978). Serum chemistry changes in horses: a pilot study investigating the causes of post-anesthetic myositis in horses. *J Eq Med Drug*, 2, 109-123.
- Johnston, G.M, Eastment, J.K., Wood, J.L.N. and Taylor, P.M. (2002). The confidential enquiry into perioperative equine fatalities: mortality results of Phases 1 and 2. *Vet Anaesth Analg*, 29, 159-170.
- Kaka, J.S., Klavano, P.A. and Hayton, W.L. (1979). Pharmacokinetics of ketamine in the horse. *Am J Vet Res*, 40, 978-981.
- Kalchofner, K.S., Picek, S., Ringer, S.K., Jackson, M., Hassig, M. and Bettschart-Wolfensberger, R. (2009). A study of cardiovascular function under controlled and spontaneous ventilation in isoflurane-medetomidine anaesthetized horses. *Vet Anaesth Analg*, 36, 426-435.
- Kalpravidh, M., Lumb, W.V., Wright, M. and Heath, R.B. (1984). Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine and xylazine in ponies. *Am J Vet Res*, 45, 217-223.

- Kamerling, S.G. (1993). Narcotics and local anesthetics. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 9, 605-620.
- Kempchen, S., Kuhn, M., Spadavecchia, C. and Levionnois, O.L. (2012). Medetomidine continuous rate intravenous infusion in horses in which surgical anaesthesia is maintained with isoflurane and intravenous infusion of lidocaine and ketamine. *Vet Anaesth Analg*, 34, 245-255.
- Kuhn, M., Köhler, L., Fenner, A., Enderle, A. and Kampmann, C. (2004). Isofluran reduktion und Beeinflussung kardiovaskulärer und pulmonaler Parameter durch kontinuierliche Romifidin infusion während der Narkose bei Pferden- eine Klinische Studie. *Pferdeheilkunde*, 20, 511-516.
- Kushiro, T., Yamashita, K., Umar, M.A., Maehara, S., Wakaiki, S., Abe, R., Seno, T., Tsuzuki, K., Izumisawa, Y. and Muir, W.W. (2005). Anesthetic and cardiovascular effects of balanced anesthesia using constant rate infusion of midazolam-ketamine-medetomidine with inhalation of oxygen-sevoflurane (MKM-OS anesthesia) in horses. *J Vet Med Sci*, 67, 379-384.
- Lascurain, A.A.G., Lopez, H.S., Steffey, E.P., Doherty, P.S. and Hernández, E.N. (2006). The influence of butorphanol dose on characteristics of xylazine-butorphanol-propofol anesthesia in horses at altitude. *Vet Anaes Analg*, 33 (2), 104-110.
- Lauretti, G.R. (2008). Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine. *Rev Bras Anesthesiol*, 58, 280-286.
- Love, E.J., Lane, J.G. and Murison, P.J. (2006). Morphine administration in horses anaesthetized for upper respiratory tract surgery. *Vet Anaesth Analg*, 33, 179-188.
- Lundy, J.S. (1931). Useful anesthetic agents and methods. *J Am Med Assoc*, 97, 25-31.
- Mama, K.R., Steffey, E.P. and Pascoe, P.J. (1995). Evaluation of propofol as general anesthetic for horses. *Vet Surg*, 24, 188-194.

- Mama, K.R., Steffey, E.P. and Pascoe, P.J. (1996). Evaluation of propofol for general anesthesia in premedicated horses. *Am J Vet Res*, 57, 512-516.
- Mama, K.R., Wagner, A.E., Parker, D.A., Hellyer, P.W. and Gaynor, J.S. (1999). Determination of the minimum alveolar concentration of isoflurane in llamas. *Vet Surg*, 28, 121-125.
- Mato, M., Pérez, A., Otero, J., Torres, L.M. (2002). Dexmedetomidina, un fármaco prometedor. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 49, 407-420.
- Matthews, N.S., Dollar, N.S. and Shawley, R.V. (1990). Halothane-sparing effect of benzodiazepines in ponies. *Cornell Vet*, 80, 259-265.
- Matthews, N.S., Hartsfield, S.M., Mercer, D., Bealeau, M.H. and Mackenthun, A. (1998). Recovery from sevoflurane anesthesia in horses: comparison to isoflurane and effect of postmedication with xylazine. *Vet Surg*, 27, 90-101.
- Matthews, N.S. and Lindsay, S.L. (1990). Effect of low dose butorphanol on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *Equine Vet J*, 22, 235-237.
- Matthews, N.S., Miller, S.M., Hartsfield, S.M. and Slater, M.R. (1992). Comparison of recoveries from halothane vs. isoflurane anesthesia in horses. *J Am Vet Med Assoc*, 201, 559-563.
- Marcilla, M.G., Schauvliege, S., Segaeert, S., Duchateau, L., Gasthuys, F. (2012). Influence of a constant rate infusion of desmedetomidine on cardiopulmonary function and recovery quality in isoflurane anaesthetized horses. *Vet Anaesth Analg*, 39, 49-58.
- Mee, A., Cripps, P. and Jones, R. (1998). A retrospective study of mortality associated with general anaesthesia in horses: emergency procedures. *Vet Rec*, 142, 307-309.
- Mee, A.M., Cripps, P.J. and Jones, R.S. (1998). A retrospective study of mortality associates with general anaesthesia in horses: elective procedures. *Vet Rec*, 142, 275-276.

- Merkel, G. and Eger, E.I. (1963). A comparative study of halothane and halopropane anesthesia. Including a method for determining equipotency. *Anesthesiology*, 24, 346-357.
- Meyer, G.A., Lin, H.C., Hanson, R.R. and Hayes, T.L. (2001). Effects of intravenous lidocaine overdose on cardiac electrical activity and blood pressure in the horse. *Equine Vet J*, 33, 434-437.
- Milligan, M., Berad, W., Kukanich, B., Sobering, T. and Waxman, S. (2007). The effect of lidocaine on postoperative jejunal motility in normal horses. *Vet Surg*, 3, 214-220.
- Mircica, E., Clutton, R.E., Kyles, K.W. and Blissit, K.J. (2003). Problems associated with perioperative morphine in horses: a retrospective case analysis. *Vet Anaesth Analg*, 30, 147-155.
- Muir, W.W. and Sams, R. (1992). Effects of ketamine infusion on halothane minimal alveolar concentration in horses. *Am J Vet Res*, 53, 1802-1806.
- Muir, W.W. and Yamashita, K. (2000). Balanced anesthesia in horses. In: *Proceedings of the Annual Convention of the AAEP*, 46, 98-99.
- Muir, W.W., Skarda, R.T. and Milne, D.W. (1977). Evaluation of xylazine and ketamine hydrochloride for anesthesia in horses. *Am J Vet Res*, 38, 195-201.
- Muir, W.W., Skarda, R.T. and Sheehan, W. (1978). Cardiopulmonary effects of narcotic agonists and partial agonists in horses. *Am J Vet Res*, 39, 1632-1635.
- Muir, W.W., Wiese, A.J. and March, P.A. (2003). Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res*, 64, 1155-1160.
- Murrel, J.C., White, K.L., Johnson, C.B., Taylor, P.M., Doherty, T.J. and Waterman-Pearson, A.E. (2005). Investigation of the ECG effects of intravenous lidocaine during halothane anaesthesia in ponies. *Vet Anaesth Analg*, 32, 212-221.

- Nannarone, S. and Spadavecchia, C. (2012). Evaluation of the clinical efficacy of two partial intravenous anesthetic protocols, compared with isoflurane alone, to maintain general anesthesia in horses. *Am J Vet Res*, 73, 959-967.
- Neges, K., Betschart-Wolfensberger, R., Müller, J., Fürst, A. and Kästner, S. (2003). The isoflurane sparing effect of a medetomidine constant rate infusion in horses. *Vet Anaesth Analg*, 30, 93-94.
- Nolan, A.M., Chambers, J.P. and Hale, G.J. (1991). The cardiorespiratory effects of morphine and butorphanol in horses anaesthetised under clinical conditions. *Vet Anaesth Analg*, 18, 19-24.
- Nolan, A., Reid, J., Welsh, E., Flaherty, D., McCormack, R. and Monteiro, A.M. (1996). Simultaneous infusions of propofol and ketamine in ponies premedicated with detomidine: a pharmacokinetic study. *Res Vet Sci*, 60, 262-266.
- Oku, K., Yamanaka, T., Ashihara, N., Kawasaki, K., Mizuno, Y. and Fujinaga, T. (2003). Clinical observations during induction and recovery of xylazine-midazolam-propofol anesthesia in horses. *J Vet Med Sci*, 65, 805-808.
- Pablo, J., Bailey, J. and Nicklin, M.S.. (1997). Evaluation of guaifenesin-propofol and sevoflurane in premedicated horses. In: *Proceedings of the 6th International Conference of Veterinary Anaesthesia*, p. 123.
- Quasha, A.L., Eger, E.I. and Tinker, J.H. (1980). Determination and applications of MAC. *Anesthesiology*, 53, 315-334.
- Rezende, M.L., Boscan, P., Stanley, S.D., Mama, K.R. and Steffey, E.P. (2010). Evaluation of cardiovascular, respiratory and biochemical effects, an anesthetic induction and recovery behavior in horses anesthetized with a 5% micellar microemulsion propofol formulation. *Vet Anaesth Analg*, 37, 440-450.
- Rezende, M.L., Wagner, A.E., Mama, K.R., Ferreira, T.H. and Steffey, E.P. (2011). Effects of intravenous administration of lidocaine on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in horses. *Am J Vet Res*, 72, 446-451.

- Ringer, S.K., Kalchofner, K., Boller, J., Fürst, A. and Bettschart-Wolfensberger, R. (2007). A clinical comparison of two anaesthetic protocols using lidocaine or medetomidine in horses. *Vet Anaesth Analg*, 34, 257-268.
- Saidman, L.J. and Eger, E.I. (1964). Effect of nitrous oxide and narcotic premedication on the alveolar concentration of halothane required for anaesthesia. *Anesthesiology*, 25, 302-306.
- Santos, M., Fuente, M., Garcia-Iturralde, P., Herran, R., Lopez-Sanroman, J. and Tendillo, F.J. (2003). Effects of alpha-2 adrenoceptor agonists during recovery from isoflurane anaesthesia in horses. *Am J Vet Res*, 35, 611-615.
- Schauvliege, S., Marcilla, M.G., Verryken, K., Duchateau, L., Devisscher, L. and Gasthuts, F. (2011). Effects of a constant rate infusion of detomidine on cardiovascular function, isoflurane requirements and recovery quality in horses. *Vet Anaesth Analg*, 38, 544-554.
- Schuhbeck, M.M., Kuhn, M., Spadavecchia, C. and Levionnois, O.L. (2012). Continuous intravenous lidocaine infusion during isoflurane anaesthesia in horses undergoing surgical procedures. *Pferdeheilkunde*, 28, 252-257.
- Senior, J.M., Pinchbeck, G.L., Dugdale, A.H., Clegg, P.D. (2004). Retrospective study of the risk factors and prevalence of colic in horses after orthopaedic surgery. *Vet Rec*, 155, 321-325.
- Senior, J.M. (2013). Morbidity, mortality, and risk of general anesthesia in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 29, 1-18.
- Sooner, J.M. (2002). Issues in the design and interpretation of minimum alveolar anesthetic concentration (MAC). *Anesth Analg*, 95, 609-614.
- Spadavecchia, C., Stucki, F., Moens, Y. and Schatzmann, U. (2002). Anaesthesia in horses using halothane and intravenous ketamine-guaiphenesin: a clinical study. *Vet Anaesth Analg*, 29, 20-28.

- Steffey, E.P. and Howland, D.Jr. (1978). Cardiovascular effects of halothane in the horse. *Am J Vet Res*, 39, 611-615.
- Steffey, E.P. and Howland, D.Jr. (1980). Comparison of circulatory and respiratory effects of isoflurane and halothane anesthesia in horses. *Am J Vet Res*, 41, 821-825.
- Steffey, E.P. and Pascoe, P.J. (1991). Xylazine reduces the isoflurane MAC in horses. *Vet Surg*, 20, 158 (Scientific abstracts. Veterinary Midwest Anesthesia Conference).
- Steffey, E.P., Eisele, J.H. and Baggot, JD. (2003). Interactions of morphine and isoflurane in horses. *Am J Vet Res*, 64, 166-174.
- Steffey, E.P., Howland, D.Jr, Giri, S. and Eger, E.I. (1977). Enflurane, halothane and isoflurane potency in the horse. *Am J Vet Res*, 38, 1037-1039.
- Steffey, E.P., Mama, K.R., Brosnan, R.J., Imai, A., Maxwell, L.K., Cole, C.A. and Stanley, S.D. (2009). Effect of administration of propofol and xylazine hydrochloride on recovery of horses after four hours of anesthesia with desflurane. *Am J Vet Res*, 70, 956-964.
- Steffey, E.P., Pascoe, P.J., Woliner, M.J. and Berryman, E.R. (2000). Effects of xylazine hydrochloride during isoflurane-induced anaesthesia in horses. *Am J Vet Res*, 61, 1225-1231.
- Taylor, P.M., Luna, S.P.L., Sear, J.W. and Wheeler, M.J. (1995). Total intravenous anaesthesia in ponies using detomidine, ketamine and guaiphenesin: pharmacokinetics, cardiopulmonary and endocrine effects. *Res Vet Sci*, 59, 17-26.
- Tevik, A. (1983). The role of anesthesia in surgical mortality in horses. *Nord Vet Med*, 35, 175-179.
- Thurmon, J.C., Ko, J.C., Benson, G.J., Tranquilli, W.J. and Olson, W.A. (1994). Hemodynamic and analgesic effects of propofol infusion in medetomidine-premedicated dogs. *Am J Vet Res*, 55, 363-367.

- Umar, M.A., Yamashita, K., Kushiro, T. and Muir, W.W. (2006). Evaluation of total intravenous anesthesia with propofol or ketamine-medetomidine-propofol combination in horses. *J Am Vet Assoc*, 228, 1221-1227.
- Valverde, A. (2013). Balanced anesthesia and constant rate infusions in horses. *Vet Clin Eq*, 29, 89-122.
- Valverde, A., Gunkel, C., Doherty, T.J., Giguere, S. and Pollak, A.S. (2005). Effect of a constant rate infusion of lidocaine on the quality of recovery from sevoflurane or isoflurane general anesthesia in horses. *Equine Vet J*, 37, 559-564.
- Valverde, A., Rickey, E., Sinclair, M., Rioja, E., Pedernera, J., Hathway, A. and Cruz, A. (2010). Comparison of cardiovascular function and quality of recovery in isoflurane-anaesthetised horses administered a constant rate infusion of lidocaine or lidocaine and medetomidine during elective surgery. *Equine Vet J*, 42, 192-199.
- Wagner, A.E., Mama, K.R., Steffey, E.P. and Hellyer, P.W. (2008). A comparison of equine recovery characteristics after isoflurane or isoflurane followed by a xylazine-ketamine infusion. *Vet Anaesth Analg*, 35, 154-160.
- White, P.F. (1997). Propofol: pharmacokinetics and pharmacodynamics. In: *Textbook of intravenous anesthesia*. London: The Williams and Wilkins Co., págs. 111-152.
- Whitehair, K.J., Steffey, E.P., Willits, N.H. and Woliner, M.J. (1993). Recovery of horses from inhalation anesthesia. *Am J Vet Res*, 54, 1693-1702.
- Wright, M. (1982). Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine. *J Am Vet Med Assoc*, 180, 1462-1471.
- Yaksh, T.L. (1997). Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity. *Acta Anaesthesiol Scand*, 41, 94-111.
- Yamashita, K., Muir, W.W., Tsubakishita, S., Abrahamsen, E., Lerch, P., Izumisawa, Y. and Kotani, T. (2002). Infusion of guaifenesin, ketamine, and medetomidine in

combination with inhalation of sevoflurane versus inhalation of sevoflurane alone for anesthesia of horses. *J Am Vet Med Assoc* , 221, 1150-1155.

- Yamashita, K., Satoh, M., Umikawa, A., Tsuda, A., Yajima, Y., Tsubakashita, S., Seno, T., Katoh, S., Izumisawa, Y. and Kotani, T. (2000). Combination of continuous intravenous infusion using a mixture of guaifenesin-ketamine-medetomidine and sevoflurane anesthesia in horses. *J Vet Med Sci*, 62, 229-235.
- Yamashita, K., Tsubakashita, S., Futaok, S., Ueda, I., Hamaguchi, H., Seno, T., Katoh, S., Izumisawa, Y., Kotani, T. And Muir, W.W. (2000). Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. *J Vet Med Sci*, 62, 1025-1032.
- Yamashita, K., Wijayathilaka, T.P., Kushiro, T., Umar, M.A., Taguchi, K. and Muir, W.W. (2007). Anesthetic and cardiopulmonary effects of total intravenous anesthesia using midazolam, ketamine and medetomidine drug combination in horses. *J Vet Med Sci*, 69, 7-13.
- Young, S.S. and Taylor, P.M. (1993). Factors influencing the outcome of equine anaesthesia: a review of 1,314 cases. *Equine Vet J*, 25, 147-151.

PUBLICACIONES

De la presente tesis se ha publicado el siguiente artículo:

1. Villalba M, Santiago I, Gómez de Segura IA. Effects of constant rate infusion of lidocaine and ketamine, with or without morphine, on isoflurane MAC in horses. *Equine Vet J* 2011;43(6):721–6.

Actualmente se encuentra en fase de revisión el siguiente manuscrito en The Veterinary Journal:

2. Villalba M, Santiago I, Gómez de Segura IA. Effects of a medetomidine-propofol constant rate infusion on isoflurane minimum alveolar concentration in horses.



Effects of constant rate infusion of lidocaine and ketamine, with or without morphine, on isoflurane MAC in horses

M. VILLALBA, I. SANTIAGO and I. A. GÓMEZ DE SEGURA*

Animal Medicine and Surgery Department, Veterinary Faculty, University Complutense, Spain.

Keywords: horse; anaesthesia; isoflurane; MAC; morphine; lidocaine; ketamine

Summary

Reasons for performing study: Lidocaine and ketamine are administered to horses as a constant rate infusion (CRI) during inhalation anaesthesia to reduce anaesthetic requirements. Morphine decreases the minimum alveolar concentration (MAC) in some domestic animals; when administered as a CRI in horses, morphine does not promote haemodynamic and ventilatory changes and exerts a positive effect on recovery. Isoflurane-sparing effect of lidocaine, ketamine and morphine coadministration has been evaluated in small animals but not in horses.

Objectives: To determine the reduction in isoflurane MAC produced by a CRI of lidocaine and ketamine, with or without morphine.

Hypothesis: Addition of morphine to a lidocaine-ketamine infusion reduces isoflurane requirement and morphine does not impair the anaesthetic recovery of horses.

Methods: Six healthy adult horses were anaesthetised 3 times with xylazine (1.1 mg/kg bwt i.v.), ketamine (3 mg/kg bwt i.v.) and isoflurane and received a CRI of lidocaine-ketamine (LK), morphine-lidocaine-ketamine (MLK) or saline (CTL). The loading doses of morphine and lidocaine were 0.15 mg/kg bwt i.v. and 2 mg/kg bwt i.v. followed by a CRI at 0.1 mg/kg bwt/h and 3 mg/kg bwt/h, respectively. Ketamine was given as a CRI at 3 mg/kg bwt/h. Changes in MAC characterised the anaesthetic-sparing effect of the drug infusions under study and quality of recovery was assessed using a scoring system.

Results: Mean isoflurane MAC (mean \pm s.d.) in the CTL, LK and MLK groups was $1.25 \pm 0.14\%$, $0.64 \pm 0.20\%$ and $0.59 \pm 0.14\%$, respectively, with MAC reduction in the LK and MLK groups being 49 and 53% ($P < 0.001$), respectively. No significant differences were observed between groups in recovery from anaesthesia.

Conclusions and clinical relevance: Administration of lidocaine and ketamine via CRI decreases isoflurane requirements. Coadministration of morphine does not provide further reduction in anaesthetic requirements and does not impair recovery.

Introduction

Inhalation anaesthetics are commonly used in equine anaesthesia although they may induce dose-dependent cardiopulmonary

depression (Steffey and Howland 1980). Administration of analgesic drugs may be associated with reduction in inhalational anaesthetic requirements and thus may increase the overall anaesthetic safety margin. Several reports have previously addressed the anaesthetic-sparing effects of analgesic drugs given as a CRI to horses. Lidocaine has been shown to decrease isoflurane requirements by 25% in horses and halothane requirements by 15–20% in ponies (Doherty and Frazier 1998; Dziki et al. 2003). Similarly, ketamine reduces the halothane minimum alveolar concentration (MAC) by 15–37% (Muir and Sams 1992). Nevertheless, intraoperative administration of either drug may decrease the quality of recovery and, therefore, increase the risk of fatal accidents (Muir and Sams 1992; Valverde et al. 2005).

Morphine is a widely used opioid employed as an analgesic in a balanced anaesthetic technique. However, its use has been controversial in horses because of its undesirable effects. Dangerous behaviour and cardiopulmonary disturbances have been described after morphine administration in conscious and anaesthetised horses (Combie et al. 1979; Steffey et al. 2003). However, recent studies with this opioid have reported minimal perioperative haemodynamic and ventilatory changes (Mirica et al. 2003; Clark et al. 2005) with a positive effect on the quality of recovery (Clark et al. 2008). The morphine, lidocaine and ketamine combination (MLK) has been used in small animals to provide analgesia and reduce the amount of the anaesthetic agents required. In dogs, MLK decreases isoflurane MAC by 45% (Muir et al. 2003). Because significant interspecies differences may account for the anaesthetic-sparing action of analgesic combinations, the aim of the present study was to determine the effects of the LK and MLK combination on the isoflurane MAC in horses as well as on the overall quality of recovery.

Materials and methods

Animals

We studied 6 healthy crossbred horses (3 mares and 3 geldings), average age of 12.3 ± 4.3 years (mean \pm s.d.) weighing 440 ± 51 kg (mean \pm s.d.) after obtaining approval from the Institutional Animal Care Committee (Madrid, Spain).

Treatments

A prospective, randomised crossover design was used. Each horse was anaesthetised 3 times with isoflurane and received the drugs

*Corresponding author email: iagsegura@vet.ucm.es

(Paper received for publication 14.07.10; Accepted 19.11.10)

intravenously (i.v.) at 1 out of the 3 treatments each time, spaced no less than 14 days apart. The horses were treated with a saline (0.9% NaCl) solution (CTL), a lidocaine-ketamine CRI (LK) and a morphine-lidocaine-ketamine CRI (MLK). Loading doses of each drug were as follows: morphine 0.15 mg/kg bwt, lidocaine 2 mg/kg bwt and ketamine 3 mg/kg bwt, followed by a CRI at 0.1 mg/kg bwt/h, 3 mg/kg bwt/h and 3 mg/kg bwt/h, respectively. The mixing solutions for the CRI were prepared by adding 5 ml morphine (10 mg/ml) (MLK) or saline (LK), 30 ml lidocaine (50 mg/ml) and 15 ml ketamine (100 mg/ml) to 950 ml of saline solution so that the final concentrations of morphine, lidocaine and ketamine were 0.05 mg/ml, 1.5 mg/ml and 1.5 mg/ml, respectively. These CRI solutions were administered at 2 ml/kg bwt/h by using an infusion pump. The isoflurane MAC and quality of recovery were determined in each procedure.

Anaesthetic technique and monitoring

Food, but not water, was withheld for at least 12 h before each experiment. After aseptic catheterisation of the left jugular vein, horses were premedicated with xylazine (Xilagesic)¹ at 1.1 mg/kg bwt i.v. After 4 min, horses in the MLK group received morphine (morphine 2%)² at 0.15 mg/kg bwt i.v. and those in the CTL and LK groups received saline (NaCl 0.9%)². Subsequently, after 1 min (5 min after xylazine administration), ketamine (Imalgene 1000)³ at 3 mg/kg bwt i.v. was administered for anaesthetic induction and orotracheal intubation was performed once the horse was recumbent. The animals were positioned in left lateral recumbency and connected to a large animal anaesthetic circle breathing system (2800)⁴. Lactate Ringer's solution (Ringer Lactato)⁶ was infused² at 10 ml/kg bwt/h, via the catheter placed in the jugular vein. Then, 10 min following premedication, a loading dose of lidocaine (Lidocaina 5%)² at 2 mg/kg bwt i.v. was administered for over 10 min to the LK and MLK groups before starting the respective infusions. The same volume of saline was administered to the CTL group. Afterwards, the solutions were administered to the LK, MLK or CTL groups until determination of MAC. Following that, infusions were discontinued and horses were disconnected from the breathing system. The bladder was catheterised until the end of the procedure.

Anaesthesia was maintained with isoflurane (Isoflo)⁶ vapourised in oxygen (5 l/min) and end-tidal isoflurane concentration (Et-ISO) adjusted at 1.3% (CTL) or 1.0% (LK and MLK). These concentrations were maintained during the first hour of the procedure to minimise the effects of premedication and induction drugs at their MACs. Intermittent positive pressure ventilation was provided and respiratory rate (8 breaths/min) and tidal volume (10 ml/kg bwt) were set to maintain the end-tidal partial pressure of carbon dioxide between 35 and 45 mmHg and was adjusted as necessary. The lowest mean arterial pressure allowed was 55 mmHg; dobutamine (Dobutamina)⁷ was administered as necessary.

A base-apex lead ECG was used to monitor heart rate (HR) and rhythm (Propac Encore)⁸. Systolic, diastolic and mean arterial blood pressures (SAP, DAP, and MAP, respectively) were obtained by using a facial arterial catheter connected to a pressure transducer calibrated at the beginning of each procedure against a mercury column. The zero reference point was determined at the level of the atrium. Respiratory gases, respiratory rate (RR) and end-tidal isoflurane (et-ISO) from gas samples obtained from the distal end of the endotracheal tube were monitored (PM8050)⁹. The anaesthetic

gas analyser was calibrated before every experiment with the calibration gas provided by the manufacturer. Tidal volume and peak inspiratory pressure were also monitored. Arterial blood was anaerobically collected by hand sampling in heparinised syringes for blood gas analysis¹⁰ before the procedure (basal) and during anaesthesia (15, 30, 60 and 120 min after induction). The blood gas analyser uses single use cartridges calibrated with every test using a self-contained calibrant. Samples were not pair analysed with a directly calibrated blood gas analyser. All measurements were connected to the horse's pharyngeal temperature. Data from HR, SAP, DAP, MAP, RR and Et-ISO were monitored every 5 min and before the application of the noxious stimulation until the end of the procedure and were recorded at the same time periods as indicated previously. Data that were obtained immediately before the first positive response to the noxious stimulus were considered as data representing MAC. Data from pH and blood gases representing MAC level were considered to be those measured at 120 min. Cardiovascular and respiratory data were monitored and recorded to ensure that appropriate conditions that did not alter MAC determination were present during the procedure.

Determination of MAC

Horses were allowed to equilibrate at the Et-ISO concentration (1.3% in CTL or 1.0% in LK and MLK) during the first hour of anaesthesia. Standard techniques were used to determine MAC (Steffey *et al.* 1977). A painful noxious stimulus consisting of an electrical stimulation of the oral mucous membranes (50 V, 5 Hz, 10 ms) was applied via alligator clips for 60 s or until a positive response was observed. A positive response was considered to be a gross purposeful movement of the head or extremities and a negative response was considered to be the lack of movement. If a negative response was seen, the Et-ISO concentration was reduced in decrements of a maximum of 0.2% until the negative response became positive. If the response was positive, the Et-ISO concentration was increased in increments of a maximum of 0.2% until the positive response became negative. After every step-change in the anaesthetic concentration delivered, at least 20 min were allowed for equilibration. The individual MAC was determined in duplicate and considered to be the concentration midway between the highest concentration that permitted movement in response to the stimulus and the lowest concentration that prevented movement in response to such stimulus. The measurements were determined at a height of 650 m, which determines a lower barometric pressure. This means that the MAC values at sea level should be lower. Therefore, MAC values were corrected to the barometric pressure at the sea level by using the following formula: MAC (%) at sea level barometric pressure (760 mmHg) (altitude adjusted MAC) = measured MAC (%) × measured ambient barometric pressure (700 mmHg in Madrid)/sea level barometric pressure (760 mmHg) (Mama *et al.* 1999).

Recovery

As soon as the drug infusions and mechanical ventilator were discontinued, the horses were disconnected from the breathing system and allowed to breathe spontaneously. Immediately, they were transferred to a padded recovery stall where they were positioned in a right lateral recumbent position and extubated. The horses were allowed to recover without further assistance and the quality of recovery was assessed by 2 independent nonblinded

TABLE 1: Description of scale system used to evaluate the quality of recovery in 6 horses receiving lidocaine-ketamine, morphine-lidocaine-ketamine or saline (from Donaldson *et al.* 2000)

Recovery quality scale	
I. Overall attitude (10)	
Calm	1
Calm/determined	3
Anxious	5
Confused, dizzy	7
Angry	8
Frantic	10
II. Activity in recumbency (5)	
Quiet, occasional stretch, head lift	1
Tense, waiting to explode	3
Railing	5
III. Move to sternal position (10)	
Smooth, methodical	1
Fighting mat but controlled	5
Crashing, flipping over	10
IV. Number of attempts to sternal position (score = no.)	
V. Sternal phase (10)	
An organised pause	1
Nonexistent	3
Prolonged	5
Multiple	7
Continues to struggle	10
VI. Move to stand (10)	
Methodical	1
An organised scramble	3
Used walls for support	5
Picocheting off walls	10
VII. Strength (10)	
Near full	1
Mildly rubbery	3
Dog sitting before standing	5
Repeated attempts due to weakness	10
VIII. Number of attempts to stand (score = no.)	
IX. Balance and coordination (10)	
Solid	1
Moderate dancing	3
Reflex saves	5
Caereening	8
Falls back down	10
X. Knuckling (5)	
None	1
Hindlimbs only mild	2
Hindlimbs only marked	3
All 4 moderate	4
Excessive, prolonged	5
Total score:	

evaluators by using a previously described semi-quantitative scoring system that scores the overall attitude, purposeful activity, muscle coordination, strength and balance from the time of extubation until the time the horse has regained a standing position (Donaldson *et al.* 2000) (see Table 1). The scale is made up of 10 categories and the total score indicates the overall quality of recovery, such that the higher values indicate poorer recoveries. The total score ranges from 10–70, plus accounts for the number of attempts needed to achieve a sternal recumbent and a standing position. The time required to achieve the first movement, to achieve sternal recumbency, to make the first attempt to stand and to achieve the standing position was recorded. These times were relative to return of the swallowing reflex (extubation).

Statistical analysis

Data were grouped and expressed as mean \pm s.d. Significant differences between CTL, LK and MLK treatments for MAC,

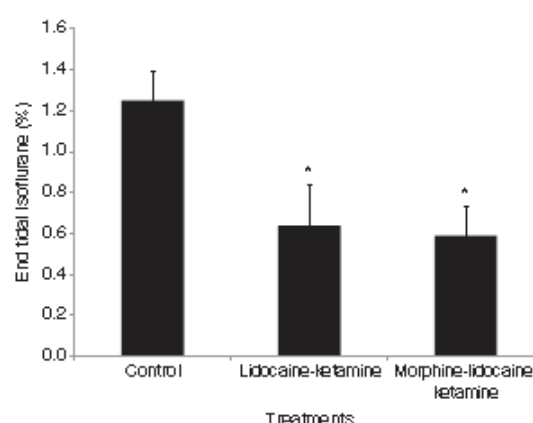


Fig 1: Minimum alveolar concentration of isoflurane adjusted at sea level from 6 horses receiving either lidocaine-ketamine (LK), morphine-lidocaine-ketamine (MLK) or saline (CTL). Data are expressed as mean \pm s.d. *Significantly different from Control group ($P < 0.05$).

recovery score, recovery times, HR, MAP, blood gases, pH and total anaesthetic time (from induction until disconnection from the breathing system) were analysed by using the one-way repeated measures ANOVA. The Bonferroni test was performed to identify differences between treatments. The Kolmogorov-Smirnov test was employed to test if the data followed a normal distribution. The Wilcoxon test was employed to determine the lack of significant differences between the 2 evaluators. Analysis was performed by using the SPSS 15 statistical package for Windows[®]. A P value < 0.05 was set to indicate significant differences in all tests.

Results

MAC of isoflurane

Isoflurane MAC (corrected to 760 mmHg barometric pressure) in the CTL group ranged from 1.11–1.47% with an average value of $1.25 \pm 0.14\%$. The LK and MLK groups had an isoflurane MAC of $0.64 \pm 0.20\%$ and $0.59 \pm 0.14\%$, respectively (reduction in MAC was 49 and 53%, respectively; $P < 0.001$) (Fig 1).

Cardiovascular and ventilatory parameters

These data are shown in Table 2. Horses in the MLK, but not LK group, had significantly higher arterial blood pressure values compared to that of the CTL group ($P < 0.05$). One horse in the CTL group received dobutamine.

Recovery from anaesthesia

The end-tidal isoflurane concentration of the horses once MAC was determined and before disconnection from the anaesthetic circuit was $1.32 \pm 0.21\%$, $0.62 \pm 0.30\%$ and $0.51 \pm 0.15\%$ in the CTL, LK and MLK groups, respectively.

No differences in the recovery score (Donaldson's scale) were found, although higher scores were obtained in the LK group when compared with that of the MLK group ($P = 0.066$). There were no significant differences between evaluators assessing recovery

TABLE 2: Heart rate, mean arterial pressure, arterial blood gases and pH obtained from 6 horses anaesthetised with isoflurane and receiving a CRI of lidocaine-ketamine (LK), morphine-lidocaine-ketamine (MLK) or saline (CTL)

	Baseline values	MAC level	Minutes after induction of anaesthesia			
			15	30	60	120 ^a
HR (beats/min)						
CTL	34 ± 5	34 ± 5	31 ± 8	33 ± 4	35 ± 5	32 ± 3
LK	35 ± 7	32 ± 3	32 ± 5	34 ± 4	35 ± 3	33 ± 3
MLK	39 ± 5	34 ± 4	32 ± 5	34 ± 3	34 ± 2	34 ± 4
MAP (mmHg)						
CTL		70 ± 9	75 ± 11	65 ± 8	68 ± 4	80 ± 18
LK		90 ± 15	84 ± 13	71 ± 10	64 ± 9	87 ± 20
MLK		95 ± 20 [*]	84 ± 12	72 ± 12	59 ± 4	94 ± 23
pH						
CTL	7.42 ± 0.01	7.41 ± 0.06	7.40 ± 0.03	7.41 ± 0.07	7.41 ± 0.07	7.41 ± 0.06
LK	7.44 ± 0.03	7.41 ± 0.04	7.40 ± 0.04	7.36 ± 0.06	7.40 ± 0.04	7.41 ± 0.04
MLK	7.44 ± 0.04 [†]	7.40 ± 0.03	7.38 ± 0.03	7.38 ± 0.04	7.39 ± 0.05	7.40 ± 0.03
PaO ₂ (mmHg)						
CTL	108 ± 9	329 ± 114	252 ± 75	303 ± 111	294 ± 117	329 ± 114
LK	107 ± 9	300 ± 87	183 ± 70	221 ± 109	308 ± 75	300 ± 87
MLK	124 ± 14 [†]	281 ± 127	195 ± 85	270 ± 130	253 ± 98	281 ± 127
PaCO ₂ (mmHg)						
CTL	45 ± 2	49 ± 5	45 ± 3	45 ± 8	45 ± 7	49 ± 5
LK	42 ± 5	49 ± 5	47 ± 8	47 ± 10	48 ± 5	49 ± 5
MLK	42 ± 5 [†]	51 ± 5	48 ± 3	49 ± 4	50 ± 7	51 ± 5

Data are expressed as mean ± s.d. *Significantly different from CTL group ($P < 0.05$). [†]n = 5 due to one missing value. ^aData from pH, PaO₂ and PaCO₂ coincides with MAC level values.

TABLE 3: Anaesthetic recovery data, determined from extubation, from 6 horses anaesthetised for the determination of isoflurane MAC with either lidocaine-ketamine (LK), morphine-lidocaine-ketamine (MLK) or saline (CTL)

	CTL	LK	MLK
Recovery scale score	25 ± 13	35 ± 10	25 ± 4
Total time of anaesthesia (min)	151 ± 24	165 ± 17	161 ± 15
Time to first movement (min)	6.0 ± 5.4	7.6 ± 5.6	4.7 ± 2.3
Time to sternal recumbency (min)	8.8 ± 4.2	10 ± 4.2	8.7 ± 4.3
Time to first attempt to stand (min)	11.3 ± 4.5	17.3 ± 8.8	16.8 ± 8.3
Time to stand (min)	21.0 ± 11.6	31.8 ± 15.1	24.7 ± 11.7
Number of attempts to stand	2.8 ± 1.8	4.0 ± 1.5	3.3 ± 2.2

Data are expressed as mean ± s.d.

(Wilcoxon test, $P > 0.05$), and no difference was found between groups with regard to total inhalational anaesthetic time ($P > 0.05$) Table 3.

Discussion

Coadministration of lidocaine and ketamine as a CRI decreased the anaesthetic requirements as determined by a reduction in the isoflurane MAC. This lidocaine-ketamine infusion decreased isoflurane requirements by 49%, consistent with previous reports suggesting an additive effect of lidocaine and ketamine in MAC reduction in horses (Enderle *et al.* 2008). However, when morphine was coadministered with lidocaine and ketamine, no further reduction in anaesthetic requirements were observed. Administration of morphine at 0.25 mg/kg bwt to horses did not cause an appreciable change in isoflurane requirements (Steffey *et al.* 2003) and when this opioid was coadministered at doses of 0.1 and 0.2 mg/kg bwt with xylazine (0.5 mg/kg bwt) an increase in the anaesthetic sparing effect could not be determined compared to that produced by the α_2 -adrenergic receptor agonist (Bennett *et al.* 2004). These results are in agreement with those from the present

study suggesting a lack of anaesthetic sparing effect of morphine when administered during anaesthesia. Nevertheless, the effect of morphine as CRI on the MAC has not been determined.

Administration of xylazine may have modified the measured MAC value in the groups under study. Xylazine may produce a dose- and time-dependent MAC reduction in horses for at least 3 h after its administration (Steffey *et al.* 2000). A lower MAC found in this study (1.25%), compared with the reported MAC of 1.31% (Steffey *et al.* 1977), may support a prolonged but weak action of xylazine that would have affected all the study groups to a similar extent.

Although the study design was not aimed at precisely determining changes in the cardiovascular function but rather at evaluating the isoflurane MAC, parameters such as arterial blood pressure and heart rate were recorded to determine potential changes and can be considered to be a reflection of cardiovascular performance. In horses, morphine produced undesirable cardiovascular effects at a dose of 2.0 mg/kg bwt discouraging its use (Steffey *et al.* 2003), whereas no changes were observed at doses between 0.10–0.17 mg/kg bwt (Mirica *et al.* 2003) and 0.25 mg/kg bwt (Steffey *et al.* 2003). CRI's for morphine, lidocaine, or ketamine, at doses similar to those used in the present study, were not associated with significant haemodynamic changes

(Muir and Sams 1992; Dziki et al. 2003; Clark et al. 2005). In fact, when lidocaine and ketamine, with or without morphine, were given as a CRI in this study, heart rate remained unchanged and the observed changes in arterial blood pressure were consistent with the dose-dependent hypotension caused by inhalational agents such as isoflurane. Thus, at MAC, horses anaesthetised with isoflurane alone had lower arterial blood pressures, most likely because anaesthetic requirements were lower when lidocaine and ketamine, with or without morphine, were administered. However, it cannot be accurately known if differences observed in blood pressures are mainly caused by a reduction on the isoflurane requirements or if such infusions/drugs modified this parameter.

Recovery from general anaesthesia is a critical period in horses (Young and Taylor 1993; Johnston et al. 2002). Ataxia and excitation are usually observed and may lead to injuries such as lacerations, trauma, breakdown of casts and occasionally, fractures (Johnston et al. 1995). It has been reported that size, age, temperament, type and duration of surgery as well as anaesthetic and analgesic procedures may influence the recovery from anaesthesia (Matthews et al. 1992; Johnston et al. 2002). In the present study, horses and noxious stimulus were the same and anaesthetic time was similar. Therefore, the observed differences in the recovery would have been the result of the administered treatments.

Lidocaine has been associated with a higher degree of ataxia during the recovery period as well as with longer recovery times in horses (Valverde et al. 2005). When a ketamine infusion was administered for several hours, muscle rigidity and involuntary limb movements were observed during the recovery period (Muir and Sams 1992). Although not significant, the quality of recovery was worst when both drugs, without morphine, were administered together, resulting in highest scores.

Morphine has been reported to increase the locomotor activity in conscious pain-free horses (Combie et al. 1981) and to impair recovery (Nolan et al. 1991). Undesirable dangerous recoveries have been reported in anaesthetised horses administered 2.0 mg/kg bwt morphine (Steffey et al. 2003). However, recent studies have determined no effect or a positive one on the quality of recovery when low doses are administered and constant plasma concentrations are reached. Morphine at 0.10–0.17 mg/kg bwt did not impair recovery in horses anaesthetised with halothane (Mimica et al. 2003). In another study, an improved recovery was observed with 0.1–0.2 mg/kg bwt morphine administered i.v. (Love et al. 2006). Low doses of morphine (0.1 mg/kg bwt/h) following a loading dose of 0.15 mg/kg bwt were associated with fewer attempts to attain successful sternal recumbency and standing position as well as with a shorter duration between the first recovery movement to standing, suggesting that the overall quality of recovery was improved with morphine (Clark et al. 2008). However, in this study, a similar low dose of morphine, coadministered with lidocaine and ketamine as a CRI, failed to improve the quality of recovery. The use of a subjective, ordinal scale together with a low number of individuals could have reduced the statistical power of the analysis.

In conclusion, administration of lidocaine and ketamine, with and without morphine, as a CRI in horses anaesthetised with isoflurane, produces a sparing effect close to 50%, potentially limiting the hypotension caused by high inhalational anaesthetic doses. The recovery in this small group of horses did not differ whether or not morphine was added to the lidocaine-ketamine infusion.

Authors' declaration of interests

No conflicts of interest have been declared.

Acknowledgements

The authors wish to thank Ms Marisa Salcedo and Ms Ana del Alamo for technical assistance.

Manufacturers' addresses

Valier, Barcelona, Spain.
Braun, Barcelona, Spain.
Merial, Lyon, France.
Mallard Medical Inc., Irvine, USA.
Indisomat fin, Braun, Melsungen, Germany.
Abbott Lab., Queenborough Kent, UK.
Mayne Pharma, Madrid, Spain.
Protocol System Inc., Oregon, USA.
Düggel, Medizintechnik, Germany.
Tima Turpoint, Blood Analysis System, Ithaca, USA.
SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA.

References

- Bennett, R.C., Steffey, E.P., Kollias-Palmer, C. and Sams, R. (2004) Influence of morphine sulfate on the halothane sparing effect of xylazine hydrochloride in horses. *Am. J. vet. Res.* 65, 319–326.
- Clark, L., Clifton, R.E., Blissitt, K.J. and Chase-Topping, M.E. (2005) Effects of perioperative morphine administration during halothane anaesthesia in horses. *Wet. Anaesth. Analg.* 33, 10–15.
- Clark, L., Clifton, R.E., Blissitt, K.J. and Chase-Topping, M.E. (2008) The effects of morphine on the recovery of horses from halothane anaesthesia. *Wet. Anaesth. Analg.* 35, 22–29.
- Combie, J., Dougherty, J., Nugent, E. and Tobin, T. (1979) The pharmacology of narcotic analgesics in the horse. IV. Dose- and time-response relationships for behavioural responses to morphine, meperidine, pentazocine, alfentanil, methadone, and hydromorphone. *J. equine med. Surg.* 3, 377–385.
- Combie, J., Shukla, T., Nugent, E.C., Dougherty, J. and Tobin, T. (1981) Pharmacology of narcotic analgesics in the horse: selective blockade of narcotic-induced locomotor activity. *Am. J. vet. Res.* 42, 716–721.
- Doherty, T.J. and Frazier, D.L. (1998) Effect of intravenous lidocaine on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *Equine vet. J.* 30, 340–343.
- Donaldson, L.L., Dunkley, G.S., Holland, M.S. and Burton, B.A. (2000) The recovery of horses from inhalant anaesthesia: a comparison of halothane and isoflurane. *Wet. Surg.* 28, 92–101.
- Dziki, T.B., Kelleher, L.J. and Van Dijk, P. (2003) Effects of intravenous lidocaine on isoflurane concentration, physiological parameters, metabolic parameters and stress-related hormones in horses undergoing surgery. *J. vet. med. A.* 50, 190–195.
- Enders, A.K., Levisonnois, O.L., Kuhn, M. and Schatzmann, U. (2008) Clinical evaluation of ketamine and lidocaine to reduce requirements in horses under general anaesthesia. *Wet. Anaesth. Analg.* 35, 297–305.
- Johnston, G.M., Ensmark, J.K., Wood, J.L.N. and Taylor, P.M. (2002) The confidential enquiry into perioperative equine fatalities: mortality results of phases 1 and 2. *Wet. Anaesth. Analg.* 29, 159–170.
- Johnston, G.M., Taylor, P.M., Holmes, M.A. and Wood, J.L. (1995) Confidential enquiry of perioperative equine fatalities (CEPEF-1): preliminary results. *Equine vet. J.* 27, 193–200.
- Love, E.J., Lane, J.G. and Munson, R.J. (2006) Morphine administration in horses anaesthetized for upper respiratory tract surgery. *Wet. Anaesth. Analg.* 33, 179–188.
- Mama, K.R., Wagner, A.E., Palmer, D.A., Hellyer, P.W. and Gaynor, J.S. (1999) Determination of the minimum alveolar concentration of isoflurane in horses. *Wet. Surg.* 28, 121–125.

- Mathews, N.S., Miller, S.M., Hartsfield, S.M. and Slater, M.R. (1992) Comparison of recoveries from halothane vs. isoflurane anesthesia in horses. *J. Am. vet. med. Ass.* 201, 559-563.
- Mirnic, E., Clifton, R.E., Kyles, K.W. and Blissitt, K.J. (2003) Problems associated with perioperative morphine in horses: a retrospective case analysis. *Ref. Anaesth. Analg.* 30, 147-155.
- Muir, W.W. and Sams, R. (1992) Effects of ketamine infusion on halothane minimal alveolar concentration in horses. *Am. J. vet. Res.* 53, 1802-1806.
- Muir, W.W., Wiers, A.J. and March, P.A. (2003) Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *Am. J. vet. Res.* 64, 1155-1160.
- Nolan, A.M., Chambers, J.P. and Hale, G.J. (1991) The cardiorespiratory effects of morphine and butorphanol in horses anesthetized under clinical conditions. *J. vet. Anaesth.* 18, 19-24.
- Steffey, E.P. and Howland, D. (1980) Comparison of circulatory and respiratory effects of isoflurane and halothane anesthesia in horses. *Am. J. vet. Res.* 41, 821-825.
- Steffey, E.P., Eisala, J.H. and Baggot, J.D. (2003) Interactions of morphine and isoflurane in horses. *Am. J. vet. Res.* 64, 166-174.
- Steffey, E.P., Howland, D., Gini, S. and Eger, E.I. (1977) Enflurane, halothane and isoflurane potency in the horse. *Am. J. vet. Res.* 38, 1037-1039.
- Steffey, E.P., Pascoe, E.J., Woliner, M.J. and Berryman, E.R. (2000) Effects of xylazine hydrochloride during isoflurane-induced anesthesia in horses. *Am. J. vet. Res.* 61, 1225-1231.
- Valverde, A., Gunkel, C. and Doherty, T.J. (2005) Effects of a constant rate infusion of lidocaine on the quality of recovery from sevoflurane or isoflurane general anesthesia in horses. *Equine vet. J.* 37, 559-564.
- Young, S.S. and Taylor, P.M. (1993) Factors influencing the outcome of equine anaesthesia: A review of 1,314 cases. *Equine vet. J.* 25, 147-151.

Effects of a medetomidine-propofol constant rate infusion on isoflurane minimum alveolar concentration in horses.

M Villalba, I Santiago, I A. Gómez de Segura.

Department of Animal Medicine and Surgery, Faculty of Veterinary Medicine, University Complutense, Avda. Puerta de Hierro s/n 28040, Madrid. Spain.

Keywords: medetomidine, propofol, isoflurane, inhalant anaesthesia, MAC.

Abstract

The aim of the current study was to determine the isoflurane-sparing effect, and effects on blood pressure and anaesthetic recovery, of a constant rate infusion of medetomidine-propofol in horses. In a prospective, crossover, randomised study, six healthy horses (mean \pm SD; age 13.7 ± 7.7 years, weight 433 ± 51 kg) were anaesthetised twice with isoflurane and were randomly assigned to receive two treatments, saline (CTL group) or a medetomidine-propofol infusion (MP group; $1.25 \mu\text{g/kg/h}$ and 3 mg/kg/h , respectively). The isoflurane minimum alveolar concentration (MAC) was determined and the reduction in anaesthetic requirements was calculated. Also, cardiopulmonary data were recorded during the procedure and anaesthetic recovery was blindly assessed using three different scales. The MAC determined in the MP group was significantly lower compared with the CTL group and resulted in a 65% reduction (mean \pm SE: $0.43 \pm 0.08\%$ and $1.23 \pm 0.10\%$, respectively). The MP group presented higher mean arterial blood pressures and less dobutamine requirements than the CTL group. The recovery quality in both groups was considered to be fair or good and an improvement was determined with the Donaldson scale. In conclusion, the administration of a medetomidine-propofol constant rate infusion reduces anaesthetic isoflurane requirements, which is of clinical relevance, and provides improved cardiovascular stability and good quality of recovery; therefore, this anaesthetic regime could be useful for providing a balanced anaesthesia in horses.

Introduction

Inhalational anaesthesia is commonly used in equine surgery, although inhaled agents are potent dose-dependent cardiopulmonary depressants (Steffey et al., 1978), and prevention of a nociceptive response to surgery requires higher concentrations of the agents than those needed to produce unconsciousness.

Total intravenous anaesthesia (TIVA) is usually characterised by a lower degree of cardiovascular depression than inhalational anaesthesia, thus maintaining clinically acceptable cardiopulmonary function. Ketamine and guaifenesin, with or without α -2 adrenoceptor agonists, are commonly used in TIVA. Nevertheless, prolonged periods (>1 - 2 h) of anaesthesia with these drugs should be avoided to

prevent drug accumulation, which results in poor recovery (Greene et al., 1986; Young et al., 1993; Taylor et al., 1995). Propofol has been described as the only intravenous anaesthetic suitable for TIVA in procedures lasting more than two hours because of its short half-life and, therefore, rapid recovery (Nolan et al., 1996; Bettschart-Wolfensberger et al., 2001a). However, propofol provided a poor suppression of the nociceptive response to surgery, and when used as the sole anaesthetic drug, propofol did not induce satisfactory anaesthesia and presented side effects such as hypoxemia and hypercapnia in addition to a significant cost increase (Mama et al., 1995; Bettschart-Wolfensberger et al., 2003). The combination of propofol with medetomidine resulted in a considerable reduction in the infusion rate of propofol compared with other drug combinations previously reported (Bettschart-Wolfensberger et al., 2001a; Bettschart-Wolfensberger et al., 2001b). Medetomidine-propofol TIVA has been successfully employed in a wide range of surgical procedures in horses, with good cardiovascular function and anaesthetic recovery. However, horses required artificial ventilation to prevent severe hypercapnia, and the quality of anaesthetic induction was variable and unsatisfactory in some individuals (Bettschart-Wolfensberger et al., 2002). In ponies, induction of anaesthesia with medetomidine-ketamine followed by medetomidine-propofol infusions provided a good quality of induction and controllable anaesthesia with acceptable levels of cardiovascular depression, although the minimum oxygen levels were low despite oxygen supplementation (Bettschart-Wolfensberger et al., 2003). The combination of ketamine-medetomidine constant rate infusion (CRI) with propofol produced a sparing effect on propofol requirements, but did not improve hypoventilation (Umar et al., 2006).

The combined use of inhaled and intravenous analgesic and anaesthetic drugs may provide better analgesia and cardiopulmonary stability, thus improving overall anaesthetic quality. Several drugs have been used for this purpose, and CRI of lidocaine, ketamine, and lidocaine-ketamine reduced inhalant anaesthetic requirements by 15-25%, 15-31% and 50%, respectively (Muir and Sams, 1992; Doherty and Frazier, 1998; Dziki et al., 2003; Villalba et al., 2011). The α -2 adrenoceptor agonists are potent analgesics and sedatives that reduced the minimum alveolar concentration (MAC) of inhaled anaesthetic agents and improved recovery (Steffey and Pascoe, 1991; Santos et al., 2003). Medetomidine

tomidine is a highly specific and potent alpha-2 adrenoceptor agonist that has been demonstrated to reduce desflurane requirements in ponies by 28% (Bettschart-Wolfensberger et al., 2001) and contributed to a good quality of recovery in horses anaesthetised with isoflurane (Ringer et al., 2007; Valverde et al., 2010). The combination of medetomidine-propofol CRI with inhalational anaesthesia has not been described. We hypothesised that this CRI may produce a relevant decrease in isoflurane MAC, associated with acceptable cardiovascular function and a good quality recovery. The purpose of the study reported here was to determine the isoflurane sparing action, the main cardiovascular effects and the recovery characteristics of a medetomidine-propofol CRI in horses, following premedication with medetomidine and induction with ketamine.

Material and methods

Animals

Six healthy mature mares, aged 13 ± 7 years (mean \pm SD) and weighing 433 ± 51 kg (mean \pm SD), were studied. Animals were kept on a pasture and housed overnight before each procedure. The Institutional Animal Care Committee (University Complutense, Madrid, Spain) approved the study protocol.

Experimental design

Using a randomised, crossover study design, horses were anaesthetised twice, once with isoflurane and saline CRI (CTL) and once with isoflurane and medetomidine-propofol CRI (MP), at least two weeks apart. Horses in the CTL group received saline (0.9% NaCl, Braun) at 3 mL/kg/h intravenously (iv), and horses in the MP group received medetomidine (Dobutamine Vet, Fort Dodge) at 25 µg/kg iv diluted in saline and propofol (Propofolipuro 1%, Braun) at 3 mg/kg/h iv using a programmable infusion pump (Infusomat fm, Braun). The medetomidine CRI was prepared by adding 0.625 mL of medetomidine (0.1%) to 94 mL of saline, resulting in a 6.6 µg/mL solution that was infused at 0.2 mL/kg/h iv. MAC was determined in both groups, and the cardiopulmonary function and quality of recovery were assessed.

Procedure

Food but not water was withheld from the horses for approximately 12 hours before the procedure. After aseptic catheterisation (16G; Terumo, Braun) of the right jugular vein, horses were transported to an induction stall and were premedicated with medetomidine at 7 µg/kg iv. Five minutes later, anaesthesia was induced with ketamine at 3 mg/kg iv, and orotracheal intubation (Cuffed endotracheal tube; internal diameter, 26 mm) was performed. Following intubation, horses were positioned in the left lateral recumbency on a padded bed and connected to a large animal breathing circuit (2800, Mallard Medical Inc.). Anaesthesia was maintained with isoflurane (Isoflo, Abbott Laboratories) in oxygen (5 L/min), and the end-tidal isoflurane concentration (Et-ISO) was adjusted at 1.3% in the CTL or 1.0% in the MP group. Mechanical ventilation was set at a rate of 8 breaths/min and a tidal volume between 10-15 mL/kg to maintain an end tidal partial pressure of carbon dioxide between 35 and 45 mmHg. Respiratory rate, tidal volume, peak inspiratory pressure, Et-ISO and carbon dioxide con-

centrations, determined from a sample obtained from the distal end of the endotracheal tube, were monitored (PM8050, Draeger). To avoid discrepancies between horses with regard to medetomidine administration, horses received the previously indicated doses of medetomidine and propofol CRI in the MP group, or saline in the CTL group, ten minutes after the loading dose. Lactated Ringer's solution (Ringer Lactate, Braun) was infused for the duration of the anaesthesia at a rate of 5 mL/kg/h in both groups. The following parameters were continuously monitored: heart rate, by placing a base apex ECG leads, haemoglobin oxygen saturation, by attaching a pulseoximetry transducer to the tongue and arterial blood pressure, via a catheter placed in the facial artery connected to a pressure transducer (Vet Care, Braun). The arterial pressure transducer was calibrated against a mercury manometer before each procedure, and the zero reference point was determined at the level of the manubrium sterni. If the mean arterial blood pressure decreased below 55 mmHg, inotropic support was provided with dobutamine (Dobutamina, Mayne Pharma) starting at 1 µg/kg/h iv, and the horses requiring this treatment in each group were recorded. Monitored data were recorded every five minutes, and arterial blood samples were collected before premedication (baseline) and at 30, 60, 120 and 180 minutes after induction and analysed immediately for blood gas tensions (pH, pO₂ and pCO₂; ABL80 Flex, Radiometer Medical). The urinary bladder was catheterised for passive urine collection until the horse was disconnected from the breathing system.

MAC determination

Two unblinded anaesthetists determined MAC in duplicate, as previously described (Steffel et al., 1977). An electrical noxious stimulation was applied (50 V, 1 Hz, 10 milliseconds) by placing crocodile electrodes on the lip for 60 seconds or until a positive response occurred. A response was judged as positive when a purposeful movement was detected during the application of the noxious stimulus. The Et-ISO was maintained at 1.3% (CTL) or 1.0% (MP) during the first 60 minutes. Subsequently, the stimulus was applied; if no response to the stimulation occurred, the Et-ISO concentration was lowered between 10% and 20% (Et-ISO decrements of a maximum of 0.2%) and the stimulus was repeated after allowing 20 minutes for equilibration. If a positive response was obtained, the Et-ISO was increased between 10% and 20% (Et-ISO increments of a maximum of 0.2%), allowing 20 additional minutes of equilibration, and then the stimulus was repeated. MAC was defined as the isoflurane concentration midway between the highest concentration allowing, and the lowest concentration preventing, movement. As the MAC determination was performed at an altitude of 650 m, values were corrected to the barometric pressure at sea level by using the following formula: MAC at sea level barometric pressure (760 mmHg; Altitude adjusted MAC) = measured MAC x measured ambient barometric pressure (700 mmHg in Madrid)/sea level barometric pressure (760 mmHg) (Mama et al., 1999).

Recovery

Once the MAC was determined, treatments were discontinued and horses were disconnected from the breathing system. They were then hoisted to a padded recovery stall and positioned in right lateral recumbency. The animals were extubated once the swallowing reflex returned. Horses were

allowed to recover without assistance, and recovery events were timed and blindly assessed using three scoring systems. A qualitative overall recovery score based on a 5-point scale (1, dangerous; 2, poor; 3, fair; 4, good; 5, excellent) was employed (Wagner et al., 2008). A quantitative 10 category scoring system was used to assess each horse's overall attitude, activity in recumbency, movement to sternal recumbency, number of attempts to achieve sternal recumbency, duration in sternal recumbency, move to stand, number of attempts to stand, strength and balance after standing and knuckling at this position (Donaldson et al., 2000). Ataxia during recovery was evaluated using a descriptive 6-point scale that ranged from 0 (worst) to 5 (best) (Young and Taylor, 1993). The total anaesthesia time, from the time of intubation until disconnection from the anaesthesia machine, was recorded. Time from disconnection to extubation, first movement, sternal recumbency and standing were also recorded.

Statistical analysis

Data were grouped and reported as mean \pm SD, and normal distribution of the data was ascertained with the Kolmogorov-Smirnov test. Differences between ISO and MP groups with regards to MAC of isoflurane, HR, MAP, blood gases, total anaesthesia time and quality, and times of recovery were analysed with the paired t-test. A one-sided t-test was considered for the MAC and MAP. The HR and MAP values employed were those recorded at MAC level (five minutes before the first positive response to the stimuli). The Pearson Chi-squared test was used to determine differences in dobutamine requirements between both groups. Differences were considered to be significant at a value <0.05 . Statistical analysis was performed using the SPSS statistical package v15 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

MAC of isoflurane

The MAC of isoflurane determined in the CTL and MP groups for six horses was 1.23 ± 0.10 % and 0.43 ± 0.08 %, respectively. This represented a 65% reduction in MAC in

the MP group and was statistically significant ($P<0.01$).

Cardiovascular effects and blood gas analysis

Cardiovascular and blood gas data are presented in table 1. When maintained with medetomidine-propofol CRI, none of the horses required dobutamine, whereas four horses required dobutamine when anaesthetised with isoflurane alone (Pearson Chi-squared, $P=0.014$). No differences were observed in HR between groups, but MAP was higher when medetomidine and propofol were administered with isoflurane at MAC level ($P<0.05$). The pH, PaO₂ and PaCO₂ at MAC level between groups were not different.

Recovery from anaesthesia

The recovery score determined with the quantitative scale (Donaldson scale) was significantly higher in the CTL group compared with the MP group ($P<0.05$) but no differences were found regarding the qualitative overall recovery scale or the ataxia descriptive scale. No difference was found in total anaesthesia time between the CTL and MP groups (2.49 ± 0.32 and 2.48 ± 0.19 hours, respectively) nor in recovery times. All recovery data are summarized in table 2.

Figure 1. Minimum alveolar concentration from six horses anaesthetized with isoflurane receiving either saline (CTL) or medetomidine-propofol (MP) constant rate infusion. Data are expressed as mean \pm SD. * Significantly different from CTL group.

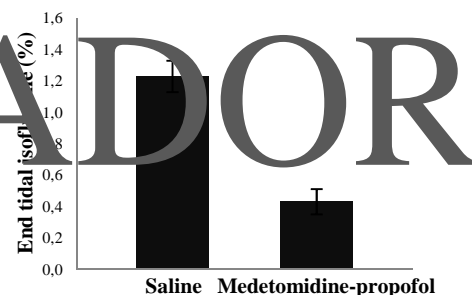


Table 1. Data obtained from six horses anaesthetized with isoflurane and administered a constant rate infusion of medetomidine-propofol (MP) or saline (CTL) at baseline and during MAC determination at 30 min and 60 min. Also, the values gathered at MAC level were recorded five-min before the first positive response to the stimuli (MAC).

		Minutes after medetomidine premedication				
		Baseline	30	60	120	MAC [#]
HR (beats/min)						
	CTL	37 ± 6	32 ± 5	32 ± 3	29 ± 3	30 ± 2
	MP	33 ± 4	29 ± 4	31 ± 5	28 ± 4	28 ± 5
MAP (mmHg)						
	CTL	-	64 ± 6	61 ± 10	76 ± 15	66 ± 10
	MP	-	78 ± 14	77 ± 20	88 ± 26	91 ± 27 *
pH						
	CTL	7.45 ± 0.03	7.44 ± 0.05	7.45 ± 0.04	7.47 ± 0.04	-
	MP	7.47 ± 0.03	7.47 ± 0.04	7.45 ± 0.03	7.49 ± 0.10	-
PaO ₂ (mmHg)						
	CTL	103 ± 9	402 ± 103	392 ± 40	408 ± 57	-
	MP	113 ± 25	350 ± 98	367 ± 89	339 ± 81	-
PaCO ₂ (mmHg)						
	CTL	41 ± 2	42 ± 9	45 ± 5	43 ± 6	-
	MP	36 ± 3	39 ± 3	42 ± 3	42 ± 7	-

Data are expressed as mean \pm SD. # Data recorded 5 min before the first positive response.. * Significantly different from CTL.

Table 2. Quality of anaesthesia and recovery times for six horses anaesthetized with isoflurane and receiving a constant rate infusion of saline (CTL) or medetomidine-propofol (MP).

Group	CTL	MP
Qualitative overall scale	2.3 ± 1.8	3.5 ± 1.0
Quantitative scale	41.8 ± 24.6	25.0 ± 8.0 *
Ataxia descriptive scale	2.5 ± 1.2	3.8 ± 0.8
Total time of anaesthesia (min)	169 ± 32	168 ± 19
Time to first movement (min)	12 ± 5	12 ± 5
Time to achieve sternal recumbency (min)	13 ± 5	16 ± 7
Time to first attempt to stand (min)	17 ± 6	23 ± 15
Time to stand (min)	21 ± 5	28 ± 13

Data are expressed as mean ± SD. * Significantly different from CTL group

Discussion

In the present study, the administration of a medetomidine-propofol CRI in horses produced a clinically relevant isoflurane sparing effect determined by a MAC reduction of 65%. Medetomidine, an alpha-2 adrenoceptor agonist with marked analgesic, sedative and muscle relaxation effects in horses, can reduce inhalational anaesthetic requirements in horses (England and Clarke, 1996). The administration of this drug at a dose similar to the one used in the present study, decreased desflurane MAC by 26% in ponies and isoflurane end-tidal concentration by 20% in horses (Betschart-Wolfensberger et al., 2001c; Jones et al., 2003). Furthermore, when medetomidine was administered to CRI of other anaesthetics, ketamine or doxapram, ketamine, it provided an additional reduction in end tidal isoflurane (Yamashita, et al., 2000; Kempchen et al., 2012; respectively) and contributed to maintain an adequate plane of anaesthesia in horses (Ringer, et al., 2007; Valverde, et al., 2010).

Propofol produces anaesthetic effects attributed to the potentiation of gamma-amino-butyric acid (GABA) receptor complexes and chloride channels, at both spinal and supraspinal sites and is considered to produce limited, if any, analgesic effects (Sebel and Lowdon, 1999). Propofol has been described for TIVA protocols in horses; however, it did not induce satisfactory anaesthesia when used as the sole agent, and its combination with sedative and analgesic drugs is advisable (Mama et al., 1995; White, 1997). Propofol has been combined with alpha-2 adrenoceptor agonists, ketamine, opioids and muscle relaxants to reduce the dose employed and improve the overall quality of anaesthesia (Nolan et al., 1996; Aguiar et al., 1993; Hartsfield et al., 1994; Mama et al., 1996; Pablo et al., 1997; Yamashita et al., 2000; Betschart-Wolfensberger et al., 2001a; Betschart-Wolfensberger et al., 2002; Betschart-Wolfensberger et al., 2003; Umar, et al., 2006). The use of propofol with inhalational anaesthesia has been reported in horses (Pablo et al., 1997), but to the author's knowledge, the sparing effect of propofol has not been established. In the present study, propofol was administered with a medetomidine CRI and markedly increased the isoflurane MAC reduction described for this alpha-2 adrenoceptor agonist in

horses. However, the individual effect of propofol in MAC cannot be determined from this report.

The reported MAC of isoflurane in horses is close to 1.3% (Steffey et al., 1977), which is slightly higher than the one determined in the present study ($1.23\% \pm 0.10$). Factors that may modify the MAC may include differences in age, body temperature, circadian rhythm, duration of anaesthesia, hypertension, hypo- or hypercarbia, hypoxia and metabolic acidosis or alkalosis could influence the MAC (Eger et al., 1965a; Quasha et al., 1980). To prevent potential bias of MAC values, blood gases data were measured during the procedure as well as body temperature, duration and time of anaesthesia, and changes in blood pressure. Other factors that may modify the MAC are the use of ketamine for inducing anaesthesia, which has been shown to reduce inhalational anaesthetic requirements in horses lasting at least two hours (Kaka et al., 1979; Muir and Sams, 1992). Then, the slightly lower isoflurane MAC determined compared to previous reports may suggest a prolonged but weak sparing effect of ketamine, although affecting both studied groups to a similar extent. Ketamine is widely employed in horses and may provide an improved induction of anaesthesia compared to other injectable anaesthetics such as propofol, which may produce a variable effect (Mama et al., 1995; Frias et al., 2003). A limitation in the study is that both anaesthetists assessing the response to the electrical stimulus during MAC determination were non-blinded and, although a clear and a gross purposeful response to the noxious stimulus were required, results regarding MAC could be slightly biased.

Compared to the solely use of isoflurane, we have found higher MAP values when the medetomidine-propofol CRI was also employed, and none of the horses anaesthetised with this infusion required cardiovascular support with dobutamine to maintain MAP above 55 mmHg, whereas four out of six horses not receiving this infusion did. Besides, this cardiovascular support is likely to have blunted the real differences in arterial blood pressure between both anaesthetic protocols.

Medetomidine, like other alpha-2 adrenoceptor agonists, induces transient peripheral vasoconstriction leading to hypertension, which can persist if administered by CRI

(Bryant et al., 1991; England and Clarke, 1996; Yamashita et al., 2000). In horses, cardiovascular parameters were considered to be well maintained when medetomidine CRI was administered with different partial intravenous anaesthesia (PIVA) protocols (Bettschart-Wolfensberger, et al., 1999b; Ringer, et al., 2007; Kalchofner, et al., 2009; Valverde, et al., 2010; Bettschart-Wolfensberger, et al., 2011; Kempchen, et al., 2012). Conversely, propofol decreases arterial blood pressure in a dose-dependent manner through a direct vasodilation effect (Goodchild and Serrano, 1989; Bentley et al., 1989). However, this effect may be reduced when propofol was combined with medetomidine, likely because the vasoconstriction caused by medetomidine counteracts the propofol-induced vasodilatation (Bufalari et al., 1996; Thurmon et al., 1994). Previous reports in horses under total intravenous anaesthesia have reported an adequate cardiovascular function when both drugs were administered simultaneously by CRI, with reduced dobutamine requirements (Bettschart-Wolfensberger et al., 2001b; Bettschart-Wolfensberger, et al., 2005; Umar, et al., 2007). Inhalational anaesthetics are potent dose-dependent depressors of the cardiovascular function (Steffey et al., 1977; Steffey and Howland, 1978). Therefore, the improved blood pressures and the lower dobutamine requirements observed in this study, when the medetomidine-propofol CRI was employed may be consequence of the MAC reduction achieves.

Recovery from anaesthesia is a relevant issue in horses, and its quality depends on a number of factors, including, but not limited to, the sedative and anaesthetic drugs used, the duration of anaesthesia, the degree of postoperative pain, the horse's temperament and any limitations to standing caused by surgery or anaesthesia-induced myopathy or neurotoxicity (Gaspaerts et al., 1991; Youn and Taylor, 1993; Yamashita et al., 2002). The recoveries following both anaesthetic regimens were uneventful, recovery times were similar, and an improved overall recovery was determined with the quantitative Donaldson scale when medetomidine-propofol CRI was administered. Both propofol and medetomidine have been associated with a good quality of recovery. Propofol has been reported to produce high quality anaesthetic recoveries in horses that were smooth and calm and with several attempts to stand (Mama et al., 1995; Oki et al., 2003). Alpha-2 adrenoceptor agonists administered at the end of anaesthesia improved the quality of the recovery in horses (Santos et al., 2003), and when compared to lidocaine, medetomidine was considered to provide better recoveries following isoflurane anaesthesia (Ringer et al., 2007). An objective evaluation of anaesthetic recovery quality is difficult, and there are no validated methods in equine anaesthesia. In the current report, recovery was assessed blindly to decrease bias, and three different scales were used. Furthermore, because urine production increases when alpha-2 adrenoceptor agonists are administered (Tranquilli, et al., 1984; Bettschart-Wolfensberger et al., 1999), the bladder was catheterised in all horses and groups to avoid external factors that could affect recovery assessment.

Conclusions

Administration of a medetomidine-propofol CRI in horses decreased isoflurane requirements by 65%, was associated with improved arterial blood pressure and resulted in good quality of recovery.

Conflict of interest statement

The authors certify that there is no conflict of interest with any organization regarding the material discussed in the manuscript.

Acknowledgements

This project was partially supported by Pfizer Animal Health Laboratories (Drug provision) and the School of Veterinary Medicine, Complutense University of Madrid.

References

- Aguiar, A., Hussni, C., Luna, S., Castro, G., Massone, F., & A.L.G., A. (1993). Propofol compared with propofol/guaifenesin after detomidine premedication for equine surgery. *J Vet Anaesthe*, 20, 26-28.
- Bentley, G., Gent, J., Goodchild, C., 1989. Vascular effects of propofol: smooth muscle relaxation in isolated veins and arteries. *Journal Pharmacy and pharmacology* 41, 797-798.
- Bettschart-Wolfensberger, R., Clarke, K.W., Vainio, O., Shojaaee, F., Demuth, D., 1999. Pharmacokinetics of medetomidine in ponies and elaboration of a medetomidine infusion regime which provides a constant level of sedation. *Research in Veterinary Science* 67, 41-46.
- Bettschart-Wolfensberger, R., Freeman, S.L., Jägglin-Schmucker, N., Clarke, K.W., 2001. Infusion of a combination of propofol and medetomidine for long-term anaesthesia in ponies. *American Journal of Veterinary Research* 72, 500-507.
- Bettschart-Wolfensberger, R., Bowen, M.I., Freeman, S.L., Feller, R., Bettschart, R., Nolan, A., Clarke, K., 2001b. Cardiopulmonary effects of prolonged anaesthesia via propofol-medetomidine infusion in ponies. *American Journal of Veterinary Research* 62, 1428-1433.
- Bettschart-Wolfensberger, R.; Jägglin-Schmucker, N.; Lendl, Ch.; Clarke, KW., 2001c. Minimal alveolar concentration of desflurane in combination with an infusion of medetomidine for anaesthesia of ponies. *The Veterinary Record* 148, 264-267.
- Bettschart-Wolfensberger, R., Freeman, S.L., Bettschart, R.W., Fürst, A., & Clarke, K.W., 2002. Assessment of medetomidine/propofol total intravenous anaesthesia (TIVA) for clinical anaesthesia in equidae. *Pferdeheilkunde* 18, 39-48.
- Bettschart-Wolfensberger, R., Bowen, M.I., Freeman, S.L., Weller, R., Clarke, K.W., 2003. Medetomidine-ketamine anaesthesia induction followed by medetomidine-propofol in ponies: infusion rates and cardiopulmonary side effects. *Equine Veterinary Journal* 35, 308-313.
- Bryant, C., England, G., & Clarke, K. (1991). Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses. *Vet Rec*, 129, 421-423.
- Bufalari, A., Short, C., Giannoni, C., Vainio, O., 1996. Comparative responses to propofol anaesthesia alone and with alpha 2-adrenergic medications in a canine model. *Acta Veterinaria Scandinavica* 37, 187-201.
- Doherty, T., Frazier, D., 1998. Effect of intravenous lidocaine on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *Equine Veterinary Journal* 30, 340-343.
- Donaldson, L.L., Dunlop, G.S., Holland, M.S., Burton, B.A., 2000. The recovery of horses from inhalant anaesthesia: a comparison of halothane and isoflurane. *Veterinary*

- Surgery 29, 92-101.
- Dzikiti, T.B., Hellebrekers, L.J., Dijk, P. 2003. Effects of intravenous lidocaine on isoflurane concentration, physiological parameters, metabolic parameters and stress-related hormones in horses undergoing surgery. *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine* 50, 190-195.
- Eger, E.I. II, Saidman, L.J., Brandstater, B., 1965a. Minimum alveolar anesthetic concentration: A standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 26, 756-763.
- England, G.C., Clarke, K.W., 1996. Alpha 2-Adrenoceptor agonists in the horse- a review. *The British Veterinary Journal* 152, 641-657.
- Frias, A.F., Marcisco, F., Gomez de Segura, I.A., Nascimento, P.R., Soares, J.H., Almosny, N.R., 2003. Evaluation of different doses of propofol in xylazine pre-medicated horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 30, 193-201.
- Gasthuys, F., De Moor, A., Parmentier, D. (1991). Influence of dopamine and dobutamine on the cardiovascular depression during a standard halothane anesthesia in dorsally recumbent, ventilated ponies. *Zentralbl für Veterinärmedizin. Reihe A* 38, 494-500.
- Goddchild, C.S., Serrano, J.M., 1989. Cardiovascular effects of propofol in the anesthetized dog. *British Journal of Anaesthesia* 63, 87-92.
- Greene, S.A., Thurmon, J.C., Tranquilli, W.J., Benson, G.J., 1986. Cardiopulmonary effects of continuous intravenous infusion of guaifenesin, ketamine and xylazine in ponies. *American Journal of Veterinary Research* 47, 2364-2367.
- Kaka, J.S., Klavano, P.A., Hayton, W.L., 1979. Pharmacokinetics of ketamine in the horse. *American Journal of Veterinary Research* 40(7), 978-981.
- Kempchen S., Kuhn M., Spadavecchia C., et al. (2012). Medetomidine continuous rate intravenous infusion in horses in which surgical anesthesia was maintained with isoflurane and intravenous infusions of lidocaine and ketamine. *Vet Anaesth Analg*, 29(3):247-55.
- Mama, K.R., Steffey, E.P., Pascoe, P.J., 1995. Evaluation of propofol as general anesthetic for horses. *Veterinary Surgery* 24(2), 188-194.
- Mama, K., Wagner, A., Parker, D., Hellyer, P., & Gaynor, J. (1999). Determination of the minimum alveolar concentration of isoflurane in llamas. *Vet. Sur.*, 28, 121-125.
- Muir, W.W., Sams, R., 1992. Effects of ketamine infusion on halothane minimal alveolar concentration in horses. *American Journal of Veterinary Research* 53, 1802-1806.
- Neges K., Bettschart-Wolfensberger R., Müller J., et al. (2003). The isoflurane sparing effect of a medetomidine constant rate infusion in horses. *Vet Anaesth Analg*, 30(2):93-4.
- Nolan, A., Reid, J., Welsh, E., Flaherty, D., McCormack, R., Monteiro, A.M. 1996. Simultaneous infusions of propofol and ketamine in ponies premedicated with detomidine: a pharmacokinetic study. *Research in Veterinary Science* 60, 262-266.
- Oku, K., Yamanaka, Ashihara, N, Kawasaki, K., Mizuno, Y., Fujinaga, T., 2003. Clinical observations during induction and recovery of xylazine-midazolam-propofol anesthesia in horses. *The Journal of Veterinary Medical Science* 65, 805-808.
- Ringer, S.K., Kalchofner, K., Boller, J., Fürst, A., Bettschart-Wolfensberger, R., 2007. A clinical comparison of two anaesthetic protocols using lidocaine or medetomidine in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 34, 257-268.
- Santos, M., Fuente, M., Garcia-Iturralde, R. Herran, R., Lopez-Sanroman, J., Tendillo, F.J., 2003. Effects of alpha-2 adrenoceptor agonists during recovery from isoflurane anaesthesia in horses. *American Journal of Veterinary Research* 35, 611-615.
- Steffey, E.P., Howland, D.J., 1978. Cardiovascular effects of halothane in the horse. *American Journal of Veterinary Research* 39, 611-615.
- Steffey, E.P., Howland, D. J., Giri, Eger, E.I., 1977. Enflurane, halothane and isoflurane potency in horses. *American Journal of Veterinary Research* 38, 1037-1039.
- Taylor, P.M., Luna, S.P., Sear, J.W., Wheeler, M.J., 1995. Total intravenous anaesthesia in ponies using detomidine, ketamine and guaifenesin: pharmacokinetics, cardiopulmonary and endocrine effects. *Research in Veterinary Science* 59, 17-26.
- Thurmon, J.C., Ko, J.C., Benson, G.J., Tranquilli, W.J., Olson, W.A., 1994. Hemodynamic and analgesic effects of propofol infusion in medetomidine-premedicated dogs. *American Journal of Veterinary Research* 55, 363-367.
- Tranquilli, W., Thurmon, J., Neff-Davis, C., Davis, L., Benson, G., Hoffman, W., & Lock, T. (1984). Hyperglycemia and hypoinsulinemia during xylazine-ketamine anesthesia in Thoroughbred horses. *Am J Vet Res*, 45, 11-14.
- Umar M.A., Yamashita, K., Kushiro, T., Muir, W.W., 2006. Evaluation of total intravenous anesthesia with propofol or ketamine-medetomidine-propofol combination in horses. *Journal of the American Veterinary Medicine Association*, 228, 1221-1227.
- Valverde, A., Rickey, E., Sinclair, M., Rioja, E., Pedernera, J., Hathway, A., Cruz, A., 2010. Comparison of cardiovascular function and quality of recovery in isoflurane-anaesthetised horses administered a constant rate infusion of lidocaine or lidocaine and medetomidine during elective surgery. *Equine Veterinary Journal* 42, 192-199.
- Villalba, M., Santiago, I., Gómez de Segura, I.A. 2011. Effects of constant rate infusion of lidocaine and ketamine, with or without morphine, on isoflurane MAC in horses. *Equine Veterinary Journal* 43, 721-726.
- Yamashita, K., Muir, W.W., II., Subakishita, S., Abrahamsen, E., Leno, P., Izumi-sawa, Y., Kotani, T., 2002. Infusion of guaifenesin, ketamine and medetomidine in combination with inhalation of sevoflurane versus inhalation of sevoflurane alone for anesthesia in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 221, 1150-1155.
- Yamashita, K., Satoh, M., Umikawa, A., Tsuda, A., Yajima, Y., Subakishita, S., Seno, T., Katoh, S., Izumisaka, Y., Kotani, T., 2000. Combination of continuous infusion using a mixture of guaifenesin-ketamine-medetomidine and sevoflurane anesthesia in horses. *The Journal of Veterinary Medical Science* 62, 229-235.
- Young, S.S., Taylor, P.M., 1993. Factors influencing the outcome of equine anaesthesia: a review of 1,314 cases. *Equine Veterinary Journal* 25, 147-151.

Donde hay educación no hay distinción de clases

Confucio